

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2021

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 22 novembre 2021

Par Thomas, ROBERT

Né le 15 décembre 1991 à Toulouse – France

POSSIBILITE DE REHABILITATION IMPLANTAIRE
APRES PRISE EN CHARGE D'UN GRANULOME CENTRAL A CELLULES GEANTES

JURY

Président : Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX
Assesseurs : Monsieur le Docteur François BOSCHIN
Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI
Monsieur le Docteur Olivier LECLERCQ
Membre invité : Monsieur le Professeur Serge ARMAND

Président de l'Université :	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université :	M-D. SAVINA
Doyen :	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyen :	Dr. A. DE BROUCKER
Responsable des Services :	M. DROPSIT
Responsable de la Scolarité :	

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie Doyen du département facultaire d'odontologie de l'UFR3S

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie

A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDEBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
W. PACQUET	Fonctions-Dysfonctions, Imagerie, Biomatériaux
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury...

Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section de réhabilitation orale

Département de dentisterie restauratrice endodontie

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur en sciences odontologiques

Docteur en odontologie de l'Université de Lille 2

Habilitation à Diriger des Recherches

Doyen du département facultaire d'odontologie de l'UFR3S

Doyen honoraire de la faculté de chirurgie dentaire de Lille

Ancien membre associé national de l'Académie nationale de chirurgie dentaire

Ancien président de la Société française d'endodontie

Chevalier dans l'Ordre des palmes académiques.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Merci pour votre bienveillance et les enseignements que vous m'avez prodigués tout au long de mon cursus à la faculté de chirurgie dentaire de Lille.

J'ai eu le privilège de travailler à vos côtés pendant mon cursus, et je vous remercie pour vos précieux conseils.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos exigences. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur François BOSCHIN

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Diplôme d'Etudes Approfondies de Génie Biologiques et Médicales

Certificat d'Etudes Supérieures de Technologie des Matériaux utilisés en Art Dentaire

Certificat d'Etudes Supérieures de Parodontologie

Responsable du Département de Parodontologie

Vous avez accepté sans hésitation de diriger ce travail, en reprenant sa direction, et je vous en remercie grandement.

Merci d'avoir pris le temps et d'avoir eu la patience d'encadrer ce travail tout au long de sa rédaction.

Merci pour la qualité et la rigueur de votre enseignement, pour votre disponibilité et votre implication, au cours des vacations cliniques tout au long de mon cursus à Lille, mais aussi lors des diverses expériences auxquelles j'ai eu l'honneur de participer, et lors de la rédaction de cette thèse. C'était un plaisir et un honneur de travailler avec vous. J'espère que ce travail sera à la hauteur du respect que je vous porte.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Maîtrise en Biologie Humaine

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Secrétaire du Collège National des Enseignants de Chirurgie Orale et Médecine Orale

Chef du Service d'Odontologie du CHU de LILLE

Coordonnateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Chirurgie Orale (Odontologie)

Responsable du Département de Chirurgie Orale

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger dans mon jury et je vous en remercie.

*Merci pour votre écoute, votre disponibilité et votre accompagnement.
Vos précieux conseils m'ont permis de mieux cerner les exigences des
différentes disciplines de notre métier.*

J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos exigences.

Veillez recevoir l'assurance de tout mon profond respect.

Monsieur le Docteur Olivier LECLERCQ

Praticien attaché Hospitalo-universitaire des CSERD

U.F Implantologie - D.U Implantologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

DES chirurgie buccale, Paris V

Maîtrise en science biologique et médicale

DU dermato vénérologie muqueuse buccale, Paris V

DU chirurgie pré et péri-implantaire, Paris XII

DU prothèse adjointe, Lille II

Ancien attaché du service de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale du CHRU de Lille

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger dans mon jury et je vous en remercie.

Merci de m'avoir donné l'idée de ce sujet de thèse, de m'avoir aidé à le développer, et m'avoir poussé dans des expériences enrichissantes.

Merci pour la qualité de votre enseignement tout au long de mon cursus à Lille, pour votre gentillesse, votre sens de la pédagogie, et vos conseils. J'ai beaucoup apprécié avoir eu la chance et l'honneur de travailler avec vous.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de votre enseignement et du respect que je vous porte.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Serge ARMAND

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en Sciences Odontologiques,
- Docteur d'Etat en Odontologie,
- Responsable du Diplôme d'Université d'Implantologie,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger dans mon jury et je vous en remercie.

Merci de m'avoir accompagné durant toutes ces années d'études, d'abord lors de mon stage en entreprise de 3^e, puis dès la deuxième année de dentaire au bloc opératoire et dans le service d'implantologie où j'ai eu l'occasion à de nombreuses reprises d'assister à des interventions très intéressantes qui ont beaucoup participé à ma motivation et mon intérêt pour certaines disciplines de l'odontologie.

Merci pour votre enseignement, votre sens de la pédagogie, votre bienveillance et votre patience. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous au cours de ces nombreuses occasions.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de votre enseignement et du respect que je vous porte.

Soyez assuré de tout mon profond respect et de ma reconnaissance.

Table des Matières

1) Introduction	p14
2) Le granulome central à cellules géantes (GCCG)	p15
2.1 Définition.....	p15
2.2 Epidémiologie.....	p16
2.3 Description.....	p17
2.3.1 Clinique.....	p17
2.3.2 Radiologique.....	p19
2.3.3 Histologique.....	p21
2.4 Etiologies.....	p27
2.5 Traitements.....	p31
2.5.1 Médical.....	p31
2.5.2 Chirurgical.....	p42
2.6 Pronostic.....	p50
2.6.1 Sans traitements, histoire naturelle.....	p50
2.6.2 Avec traitement.....	p50
3 Réhabilitation des sites atteints de granulome central à cellules géantes	p55
3.1 Reconstruction osseuse et récurrence.....	p57
3.2 Réhabilitation implantaire et récurrence.....	p60
4 Discussion et recommandation	p74
5 Conclusion	p77
Références bibliographiques	p78

Table des Abréviations :

CBCT : Cone beam computed tomography

GCCG : Granulome central à cellules géantes

GCT : Tumeur à cellules géantes des os longs

GPCG : Granulome central à cellules géantes

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MMP-9 : Métalloprotéinase Matricielle 9

MDM2 : murine double minute 2

NAI : Nerf alvéolaire inférieur

PICO : Patient Intervention Comparaison et Outcome

RANK : Receptor activator of nuclear factor kappa-B

RANK-L : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

ROG : Régénération osseuse guidée

TDM : Tomodensitométrie

TNF : Tumor Necrosis Factor

VADS : voies aéro-digestives supérieures

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

2D : Bidimensionnelle

3D : Tridimensionnelle

1) Introduction

Les tumeurs bénignes des maxillaires sont des lésions qui peuvent s'avérer délabrantes pour la sphère maxillo-faciale, et qui peuvent poser le problème de la perte des dents, des tissus de soutien ostéo-muqueux et de leur réhabilitation.

Le granulome central à cellules géantes (GCCG) fait partie de ces tumeurs bénignes des maxillaires.

Touchant essentiellement les patients jeunes, cette tumeur bénigne rare et peu connue est problématique par son potentiel évolutif, délabrant, et récidivant. En effet, son évolution va d'une petite lésion asymptomatique à de grandes lésions destructrices envahissant une grande partie du maxillaire ou de la mandibule.

Une fois éliminée, la tumeur laisse subsister des défauts importants dans les maxillaires, qui nécessitent une réhabilitation. Une reconstruction osseuse est souvent nécessaire avant d'envisager n'importe quel type de réhabilitation. Puis, la solution de la prothèse amovible trouve son indication provisoirement chez les patients en cours de croissance.

Cependant, elle est de moins en moins envisagée pour une réhabilitation définitive chez les patients adultes, au profit des réhabilitation implantaires.

Il est donc intéressant de se poser la question suivante : est-il possible, dans le cadre d'un antécédent de ces lésions de type GCCG, d'utiliser les méthodes de réhabilitation implantaire, et de régénération osseuse ?

L'objectif de ce travail est, après avoir fait un point exhaustif sur les connaissances de cette tumeur à l'heure actuelle, de discuter de la possibilité de réaliser la pose d'un implant après le traitement d'un GCCG.

Ceci afin de proposer les prémices de ligne directrice sur la gestion de cette lésion en vue d'une réhabilitation implantaire.

Cette ligne directrice a pour but d'être adaptée au chirurgien-dentiste omnipraticien afin que ce dernier puisse s'en servir pour faciliter la prise en charge de son patient.

2) Le Granulome central à cellules géantes (GCCG)

2.1 Définition

Le granulome à cellules géantes centrales (GCCG) est une tumeur bénigne qui touche quasi exclusivement les maxillaires (la littérature montre aujourd'hui qu'il peut aussi toucher les os du crâne et de la face mais cela reste très rare [12]) décrite pour la première fois par JAFFE en 1953 [51]. Il s'agit le plus souvent de lésions asymptomatiques dont la découverte est fortuite.

Il appartient à l'entité nosographique des tumeurs polymorphes et fait partie du groupe des « tumeurs et pseudo tumeurs des maxillaires riches en cellules géantes » dans lequel il existe également les lésions suivantes :

- le chérubisme : maladie kystique multiloculaire des maxillaires à transmission autosomique dominante et à expression variable,
- la tumeur à cellules géantes : cette lésion se développe au niveau de l'épiphyse des os longs, très rarement au niveau des maxillaires. Le GCCG a longtemps été confondu avec cette tumeur,
- le kyste osseux anévrisimal, qui est fréquemment retrouvé au niveau des maxillaires,
- la tumeur brune de l'hyperparathyroïdie : primaire ou secondaire à une insuffisance rénale chronique, elle peut toucher de nombreuses parties du squelette notamment les os longs et les maxillaires.

Il est une tumeur d'origine non odontogénique [115].

Il correspond à un processus de cicatrisation/ réparation locale, ce qui explique le premier nom qui lui a été donné : celui de « granulome réparateur ». Plus tard, lors de la découverte de l'existence de plusieurs formes de la lésion (notamment de la forme agressive) qui montre des ressemblances avec les tumeurs à cellules géantes des os longs, il perd ce nom de granulome réparateur pour un nom en rapport avec les cellules géantes.

Au niveau topographique, la région antérieure est plus touchée que la région postérieure [7-36-146], et la mandibule plus que le maxillaire dans un rapport 2/3 – 1/3 (environ 70% à la mandibule et moins de 30% au maxillaire [146-28-127-115]). Il traverse le plus souvent la ligne médiane lorsqu'il est localisé dans la région antérieure [149-146].

Cependant, certaines études plus récentes avancent que le maxillaire serait plus touché, dont celle de Vivek Saxena et coll. en 2014. Dans cette étude, les auteurs ne citent pas leurs sources quant à cette affirmation [115]. Malgré tout une étude très

récente de Chrcanovic en 2018 qui fait le point sur 165 publications, incluant 2824 lésions, confirme que la lésion est plus fréquente à la mandibule [24].

L'étiologie et la pathogénèse sont à l'heure actuelle inconnue, plusieurs hypothèses sont proposées mais aucune n'a aujourd'hui été confirmée. L'origine est également toujours inconnue, et le ou les tissus à l'origine de la lésion sont sujet à débat, aucune hypothèse n'ayant été confirmée non plus.

Son comportement histologique et clinique a cependant beaucoup été étudié dans la littérature.

En conséquence, le diagnostic est évoqué sur un faisceau d'arguments radio-cliniques [10] et confirmé par l'examen anatomo-pathologique [69].

2.2 Epidémiologie

C'est une tumeur rare qui représente environ 7% des tumeurs bénignes des maxillaires. [88-132-153-122].

Dans une étude de Austin et coll. en 1959, portant sur 968 tumeurs bénignes des maxillaires, le GCCG ne représentait que 3,5% de toutes les lésions [7-107], avec un taux d'incidence de 1,1 par million d'habitants et par an [1] ce qui est très faible.

En comparaison, les tumeurs malignes (cancers de la cavité buccale qui entrent dans le cadre des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures (VADS)) représentent 30 % du total des tumeurs des VADS. [45]

L'incidence dans la population générale est très faible (environ 0,00011%) [70] et les sujets touchés ont généralement moins de 30 ans (75% des cas) : en effet, cette pathologie touche des sujets jeunes au cours de la deuxième et troisième décennie. [149-69]

Le GCCG apparaît le plus souvent chez les jeunes (21% des cas) [31]. Alors que le GPCG (granulome périphérique à cellules géantes apparaît plutôt chez les adultes. [31]

Une des notions épidémiologiques importantes est que les femmes sont plus touchées que les hommes (environ deux fois plus) [115-18-36-146-121-24] (selon certaines études cette disproportion est un peu plus ou un peu moins marquée [83]). Mais cela ne semble pas être directement lié à des facteurs hormonaux. [100-148]. Et la cause de cette disproportion n'est pas encore connue aujourd'hui [83].

2.3 Description

2.3.1 Clinique

Dans la plupart des cas, ce néoplasme se présente comme asymptomatique [24] c'est-à-dire indolore, à croissance lente, et un gonflement progressif du maxillaire concerné est fréquemment observé. Ce gonflement est souvent intra-oral et, en fonction de sa dimension, pourra être perceptible en extra oral.

Macroscopiquement, la lésion se présente sous forme d'une masse charnue, brun rougeâtre, ressemblant à une pulpe splénique. [119-47]

En intra-oral un aspect brun-bleuâtre de la tuméfaction pourra être observé. Si les corticales sont perforées l'aspect aura tendance à être brun-érythémateux, alors que si la lésion est circonscrite entre les corticales osseuses la muqueuse aura généralement un aspect normal [140].

La lésion aura tendance, en s'étendant, à provoquer fréquemment des déplacements dentaires pouvant aboutir à des malocclusions. Les troubles sensoriels quant à eux sont rares.

Le diagnostic est un diagnostic de présomption sur des critères cliniques et radiologiques, mais ne peut être confirmé que par l'examen anatomo-pathologique. [31]

La lésion peut être unifocale ou multifocale (GCCG multiple), en dehors de toute pathologie syndromique. Dans le cadre de pathologies syndromiques elle est généralement multifocale. [83]

En 1986, Chuong et coll. (ainsi que Ficara et coll. en 1987) [41] ont été les premiers à distinguer deux formes distinctes de cette tumeur et à les différencier sur la base de symptômes, de comportement et caractéristiques cliniques, radiologiques [149], histologiques, ainsi que sur la tendance à la récurrence. [26]

En effet, il existe deux types de lésions distinctes : la forme non agressive et la forme agressive [26]

Les lésions non-agressives :

elles sont les plus fréquemment rencontrées et reprennent les caractéristiques décrites ci-dessus. Elles apparaissent comme une tuméfaction osseuse recouverte de tissus brunâtres. Elles ont plutôt une évolution lente, sont asymptomatiques, entraînent des déplacements dentaires sans résorptions radiculaires et sans perte de vitalité. Elles ne soufflent pas les corticales, ne provoquent pas de signes neurologiques et de troubles sensoriels.

Les lésions agressives :

elles présentent une croissance rapide et sont donc souvent de plus grande taille (elles mesurent souvent plus de 5cm de diamètre). Elles sont généralement symptomatiques, et s'accompagnent souvent de douleurs, de paresthésies, de résorptions radiculaires, et d'ulcération de la muqueuse si cette dernière est touchée. Une anesthésie dans le territoire des nerfs V2 et du V3 est parfois retrouvée. Elles ont tendance à souffler les corticales osseuses qui présenteront une ou des perforations. Elles ont une tendance à l'envahissement osseux. Pour finir elles présentent un taux de récurrence élevé après traitement, médical, chirurgical, ou combiné (médico-chirurgical). [26-41].

Ces caractéristiques orientent vers la présomption d'une forme agressive ou non agressive, mais les différentes caractéristiques peuvent être intriquées au sein des différentes formes. Notamment en ce qui concerne les déplacements dentaires et les rhizalyses, il est possible de les retrouver quelle que soit la forme bien que ce soit plus fréquent dans le cas des lésions agressives. Il faut noter que la lésion a tendance à envelopper les extrémités des racines.

Il est important, en s'intéressant à cette lésion, de considérer sa forme se développant au sein des tissus mous et n'ayant pas pour origine une structure intra-osseuse, ou en tout cas un point de départ intra-osseux. Elle porte alors un autre nom qui est celui de « granulome périphérique à cellules géantes » (GPCG). Il s'agit cependant de la même lésion histologiquement. Le GCCG a lui un départ intra-osseux [31]. Cette forme est plus fréquente que le GCCG, ce dernier étant donc plus rare [31-62].

Le GPCG est généralement localisé au niveau des gencives (kératinisée ou alvéolaire), mais il est parfois retrouvé au niveau du palais ou sur la crête alvéolaire d'une mâchoire édentée. Parfois, même si c'est rare, il est possible de le retrouver dans le tissu péri-implantaire. [31]

Le GPCG se présente cliniquement comme une néoformation tissulaire spongieuse, bleu-rouge, saignant facilement au toucher. Il peut aussi présenter une croissance rapide et provoquer des douleurs. Son étiologie exacte n'est pas encore élucidée définitivement, elle non plus. Il présente comme le GCCG une tendance à la récurrence (environ 10% des cas selon la plupart des études).

Selon certains auteurs, la forme périphérique aurait comme point de départ plutôt le ligament parodontal, le périoste ou la muqueuse. Alors que la forme centrale aurait comme point de départ le centre de l'os [115].

Au niveau des os longs, il existe une lésion qui se rapproche et présente des similarités avec le GCCG : il s'agit de la tumeur à cellules géantes des os longs (GCT) [88]. Cette tumeur est différente, est plus difficile à traiter, et plus agressive. Elle est un vrai néoplasme alors que le GCCG est plus probablement de nature réactive [83]. Cette GCT peut concerner les maxillaires mais cela reste extrêmement rare, en effet, à ce jour, un seul cas de GCT mandibulaire qui a récidivé après traitement chirurgical et a métastasé

aux ganglions lymphatiques et aux poumons a été rapporté, en 1981 par Mintz et coll. [84].

Le maxillaire et la mandibule ont une anatomie différente, ainsi la présentation de la lésion, et donc le diagnostic, puis la prise en charge, l'évolution, et le pronostic, seront différents entre les deux maxillaires. Du fait de sa plus grande fréquence, le GCCG de la mandibule est plus décrit dans la littérature. Les caractéristiques radiologiques du GCCG maxillaire n'ont pas été clairement établies et la majorité des études utilisent des radiographies simples pour évaluer ces lésions. Mais il semblerait qu'il apparaisse lui aussi dans la majorité des cas de façon uniloculaire et avec des limites bien définies [28]. Le maxillaire étant essentiellement constitué d'os spongieux et donc de fines plaques corticales, la lésion peut progresser plus rapidement qu'à la mandibule. Une tuméfaction et une asymétrie se verront plus vite et entraîneront un diagnostic plus précoce.

Une atteinte des fosses nasales peut entraîner obstruction et épistaxis [131]. L'extension peut se faire vers le nez, l'orbite, la boîte crânienne et le sinus.

L'examen fibroscopique des tissus peut être utile et permet la biopsie. [107]

2.3.2 Radiologique

Les caractéristiques radiologiques des GCCG ne sont pas clairement établies et des descriptions parfois contradictoires sont retrouvées dans la littérature [153], de plus son aspect peut être confondu avec de nombreuses autres lésions des maxillaires [153] (kyste péri-apical ou améloblaste par exemple).

L'aspect radiologique du GCCG se définit par une radioclarité uniloculaire ou multiloculaire, plus ou moins bien limitée et non corticalisée. Des limites non cortiquées font que les limites apparaissent souvent floues et mal définies [26-153]. C'est aussi décrit dans la littérature comme une absence de bordure périphérique radio-opaque. Il s'agit d'une caractéristique radiologique des GCCG et c'est un élément d'orientation diagnostique en faveur d'un GCCG. [107]

L'aspect radiologique est donc assez varié car le GCCG peut avoir une présentation allant de petites lésions uniloculaires à de grandes lésions multiloculaires [129-59] avec aspect possible en « bulles de savon » [115]. Il est possible aussi retrouver des zones calcifiées, ce qui peut porter à confusions avec d'autres types de lésions osseuses [69].

La majorité des GCCG décrits dans la littérature ont une apparence uniloculaire (environ 68%), et plus de la moitié des cas (environ 50% ou plus) ont des limites bien définies. Cependant même lorsque les limites sont bien définies elles sont non cortiquées. [107]

Concernant les structures adjacentes, il est possible de retrouver des déplacements des dents ou des germes dentaires (surtout sur les grandes lésions multiloculaires), des résorptions radiculaires et des perforations des corticales osseuses. [129]

La plupart des études publiées suggèrent que le GCCG a tendance à déplacer les dents et les structures anatomiques adjacentes (40% des cas), plutôt que de provoquer des résorptions radiculaires (12% des cas) qui peuvent aller jusqu'à la destruction par résorption complète. [107]

Quelle que soit la forme du GCCG, agressive ou non agressive, il est possible d'observer des déplacements dentaires et des rhizalyses. Mais les déplacements dentaires s'observeront plus avec les formes non agressives et les rhizalyses avec les formes agressives. [107]

Une notion importante est aussi que l'apparence radiographique est à interpréter avec prudence, car la lésion s'étend souvent au-delà des limites radiologiques visibles.

La radiotransparence du sinus maxillaire peut être maintenue même si le bas fond du sinus est déplacé [121]. Mais une opacification de ce dernier et un épaissement de la muqueuse peut être observé, c'est alors souvent dû à une infection secondaire [128].

Il est difficile de différencier, même avec une analyse anatomo-pathologique, un GCCG agressif d'un GCCG non agressif. C'est un diagnostic de présomption sur la combinaison de critères cliniques et radiologiques. Mais ce qu'il est possible de dire concernant l'apparence radiologique, c'est que les formes agressives seront plutôt à croissance rapide (en comparaison de deux coupes réalisées à intervalle proche par exemple), de gros volume, envahissant les structures anatomiques adjacentes, entraînant des perforations des corticales et des déplacements des dents en rapport avec la lésion. [107]

Concernant le type d'imagerie à réaliser pour le diagnostic et l'évaluation des GCCG, la radiologie bidimensionnelle (2D) conventionnelle est généralement la première modalité d'imagerie réalisée en pratique clinique. C'est souvent elle qui permet la découverte fortuite de la lésion, et en cas de suspicion de lésion osseuse sur examen clinique, c'est celle qui sera réalisée en première intention.

Cependant, elle fournit des informations limitées et imprécises sur la taille et l'extension de la lésion, ainsi que sur l'intégrité des corticales osseuses.

Une imagerie fournissant des plus de détails tels que l'imagerie tridimensionnelle (3D) est donc nécessaire pour une analyse complète et précise de la lésion. [116-133]

Avec l'imagerie en trois dimensions (Tomodensitométrie (TDM) ou Cone beam computed tomography (CBCT)) peuvent être analysés :

- les atteintes des corticales,
- l'extension aux tissus mous,
- les limites précises et l'étendue, en trois dimensions, de la lésion
- la structure interne,
- les rapports avec les structures anatomiques adjacentes,

- les conséquences de la lésion sur les structures anatomiques adjacentes.

Cela permet de faciliter l'orientation diagnostique et la planification thérapeutique. [1-36]

Il n'est pas justifié d'effectuer une imagerie 3D systématiquement devant chaque lésions radio-claire des maxillaires, mais pour l'analyse et la planification du traitement chirurgical des grandes lésions, elle est indispensable. [28-128]

Sur le choix de l'imagerie en trois dimensions, dans la plupart des études présentant la prise en charge, d'un GCCG, notamment sur le plan chirurgical, l'examen choisie préférentiellement est le CBCT (cone beam computed tomography). Ce choix se fait en raison de sa faible dose d'irradiation par rapport à la tomodensitométrie (scanner), et il est à l'heure actuelle la modalité d'imagerie de prédilection en imagerie maxillo-faciale. [133]

Un point à relever est que l'apparence radiographique (et également histologique) des GCCG est similaire aux tumeurs brunes observées dans l'hyperparathyroïdie [43]. C'est la raison pour laquelle l'âge du patient et des examens complémentaires de laboratoire (prise et analyse de sang) sont nécessaires pour écarter ce diagnostic d'hyperparathyroïdie et éviter une confusion [24-150-140]. En effet, dans le cas du GCCG, des études de laboratoire ont montré que les taux d'hormone parathyroïdienne, de phosphatase alcaline, et de calcium, et de phosphore étaient tous dans les limites de la normale. Ce qui n'est pas le cas de l'hyperparathyroïdie et l'exclut comme diagnostic possible.

2.3.3 Histologique

Dans la région des maxillaires, l'examen histopathologique ne permet pas de différencier la forme périphérique (GPCG) de la forme centrale (GCCG).

Au niveau physiopathologique le GCCG est le résultat d'un processus de réparation exacerbé réactif lié à une hémorragie intra-osseuse et/ou une inflammation secondaire à un traumatisme antérieur [60-51-115]. Se mettent alors en place une modification locale du flux sanguin et une dysplasie osseuse locale [33]

Il s'agirait d'une réponse proliférative aberrante à un stimulus inconnu, soupçonné d'être un traumatisme, conduisant à la perturbation des cellules ostéo-progénitrices (ostéoblastes précurseurs) [42-48-83]. Le même processus persisterait dans certains cas même après traitement chirurgical et entraînerait une récurrence.

L'OMS (Organisation mondiale de la santé) a donné une définition du GCCG qui est la suivante: « Prolifération ostéolytique localisée, bénigne ou agressive, avec tissu fibreux, hémorragie, dépôts d'hémosidérine, cellules géantes ressemblant à des ostéoclastes, et formation osseuse réactive ». [8-65-115-18].

L'OMS l'a décrit comme une lésion intra-osseuse constituée de tissu cellulaire fibreux contenant plusieurs foyers hémorragiques, des agrégations de cellules géantes multinucléées et, dans certains cas, présentant des trabécules osseuses. [1-65]

La lésion est indiscernable histologiquement des autres lésions à cellules géantes comme le chérubisme et le kyste osseux anévrisimal [127-115].

Il existe une controverse quant à la lignée cellulaire dont dérivent les cellules géantes.

Histologiquement le GCCG, se présente sous la forme suivante :

- un stroma cellulaire dense composé de cellules fusiformes (ou ovoïdes en forme de fuseau) mononucléées de type fibroblastique ainsi que des cellules charnues, qui ont un taux mitotique élevé, [36]
- une forte densité vasculaire,
- des cellules géantes multinucléées proéminentes dans l'ensemble du stroma fibroblastique mais qui ne sont pas forcément abondantes, distribuées irrégulièrement, aléatoirement, le plus souvent autour d'un réseau capillaire interstitiel dense (zones hémorragiques). La morphologie des cellules géantes et leur taille est variable d'un cas à l'autre. Le nombre de noyaux varie de quelques-uns à plusieurs dizaines [36]. En résumé les cellules géantes sont parsemées aléatoirement dans ce que certains appellent « le stroma vasculaire ». [115-127]

Une calcification dystrophique (trouble de la croissance et du développement) et une ossification métaplastique (transformation d'un tissu cellulaire différencié en un autre tissu cellulaire différencié) sont souvent observées, en particulier autour de la périphérie de la lésion [81]. Il est possible de retrouver des fibres de collagène et/ou des travées ostéoïdes au sein de la lésion [127].

Il est dit dans la description que le GCT est une tumeur différente mais semblable au GCCG. Des interrogations persistent sur la relation entre ces deux lésions.

L'hypothèse initialement proposée par Jaffe, qui était que les lésions à cellules géantes des mâchoires étaient différentes de celles du reste du squelette, a d'abord été contestée par la communauté scientifique qui pensait à ce moment-là que les différences entre âge, répartition, et comportement clinique de ces lésions étaient dus à l'anatomie des mâchoires, ce qui permettait un diagnostic plus précoce et un accès chirurgical plus facile, plutôt qu'une différence essentielle dans le comportement biologique.

Des comparaisons d'études de coupes histologiques ont ensuite plaidé en faveur de l'hypothèse de Jaffe. [36]

Plus tard dans une comparaison clinique et histomorphométrique entre ces deux formes, il a été constaté que seul le nombre de noyaux dans les cellules géantes était significativement différent. Beaucoup de travaux sont revenus sur la première

hypothèse (celle de Jaffe) et en ont conclu que GCT et GCCG représentent un seul processus pathologique influencé par l'âge du patient et le site de l'événement. [81]

Il existe une controverse quant à la lignée cellulaire dont dérivent les cellules géantes.

Sur le plan anatomo-pathologique les formes agressives se caractérisent par un index mitotique élevé et une forte densité de cellules géantes.

En 1988, une étude immunohistochimique utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques des ostéoclastes a démontré que les cellules géantes des GCCG sont des ostéoclastes. [42] Car, *in vitro*, les cellules géantes agissent comme des ostéoclastes sur l'os cortical, et réagissent à l'action de la calcitonine, comme les ostéoclastes [19-42]. Les cellules géantes multinucléées présentent tous les éléments cytochimique et les caractéristiques fonctionnelles des ostéoclastes [42-97].

Les marquages immuno-histochimiques réalisés en 2010 évoquent soit une origine ostéoclastique, mais possiblement aussi macrophagique [93]. Ces deux dernières cellules sont d'origine hématopoïétique et dérivent des mêmes précurseurs (les promonocytes, qui sont des phagocytes mononucléaires) de la lignée myéloïde. Ils se différencient en l'une ou l'autre cellule en fonction des facteurs exprimés par les cellules stromales présentes dans leur environnement.

En effet, il n'est pas présumé que les cellules géantes multinucléées correspondent à des proliférations des cellules tumorales dans les GCCG. Il est supposé dans la littérature que les cellules géantes proviennent de cellules mononucléées périphériques du sang, qui sont recrutées par les cellules fusiformes du stroma [54]. Ces cellules fusiformes, quant à elles, sont probablement la prolifération de cellules tumorales, car elles persistent en culture après avoir passé les puits et coloration immuno-histochimiquement positive pour le marqueur de prolifération PCNA (antigène nucléaire de prolifération cellulaire « proliferating cell nuclear antigen » utilisé en biologie comme marqueur de prolifération) [78-53]. Ces cellules fusiformes sont de type ostéoblastes, expriment la phosphatase alcaline et sont capables de formation ostéoïde. Elles peuvent également soutenir la formation d'ostéoclastes. [71]

La différenciation des ostéoclastes, comme celle de toute cellule hématopoïétique, nécessite des interactions étroites avec des cellules stromales, population dont sont issus les ostéoblastes. Ces interactions font intervenir non seulement des molécules synthétisées par la cellule stromale, actives sur les précurseurs des ostéoclastes, mais aussi des contacts directs entre ces deux types cellulaires. [141-34]

En effet, ces facteurs, sont soit exprimés à la surface des cellules stromales, d'où ils peuvent être libérés par protéolyse, soit directement sécrétés. Ce sont des facteurs de transcription et des facteurs de croissance. Les trois principaux sont : M-CSF, ligand de RANK (RANK-L) et l'ostéoprotégérine. Les contacts intercellulaires directs ont un double rôle : d'une part cela crée des espaces intercellulaires réduits qui facilitent l'accumulation des produits sécrétés et leur permet d'atteindre des concentrations suffisantes. D'autre part la réduction des distances entre deux cellules contiguës permet aux molécules de surface de trouver leurs récepteurs spécifiques sur un précurseur d'un

ostéoclaste à proximité. La maturation des ostéoclastes et l'acquisition de leur fonction spécifique se font après leur migration vers la surface osseuse, et leur fusion asynchrone, entraînant la formation d'une cellule multinucléée.

Il existe des preuves de différenciation ostéoclastique des cellules géantes dans les granulomes périphériques à cellules géantes (même entité histologique que le GCCG).

Dans les GCT, plusieurs cytokines potentiellement impliquées ont été mises en évidence: RANKL, VEGF (vasculaire endothélial facteur de croissance), TNF, MMP-9 et cathepsine K.

Dans GCCG, seuls RANK-L et VEGF ont été identifiés et confirmés. [144]

RANK-L est une cytokine (protéine ou glycoprotéine soluble qui joue un rôle de signal permettant aux cellules d'interagir entre elles à distance pour réguler leurs activités et leurs fonctions) produite par les ostéoblastes [85], qui agit comme un ligand et induit la formation d'ostéoclastes à partir de cellules sanguines mononucléées précurseurs qui expriment son récepteur RANK. [71]

Le VEGF n'est pas seulement impliqué dans la néo-angiogenèse mais joue également un rôle important dans l'ostéoclastogenèse. [144] Et pourrait donc jouer un rôle dans l'activité de résorption osseuse des GCCG.

L'hypothèse est alors que les cellules géantes de GCCG sont dérivées elles aussi de ces précurseurs mononucléaires qui se différencient en cellules géantes matures sous l'influence de la prolifération des cellules stromales en fuseaux exprimant RANK-L (notamment les ostéoblastes car ces derniers sont issus des cellules stromales) et qui sont devenues tumorales [85]. Car en effet les cellules géantes multinucléées « ostéoclastes-like » des GCCG et leurs précurseurs expriment RANK. Les cellules stromales étant des cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse, définies comme des progéniteurs non hématopoïétiques avec potentiel de différenciation en cellules de la voie mésodermique (ostéoblastes, fibroblastes...). Ces cellules migrent préférentiellement vers les tissus endommagés. [110]

En résumé ce sont les cellules stromales qui sont tumorales et induisent le recrutement et la différenciation des précurseurs mononucléaires circulant dans le sang en ostéoclastes anormaux (et possiblement en macrophage anormal) [108], ce qui constitue les cellules géantes.

Une autre protéine surexprimée dans la GCT et GCCG est la protéine MDM2 (murine double minute 2). Cette protéine interagit avec la protéine P53 (facteur de transcription qui favorise l'expression de gènes chargés de réparer l'ADN). Elle a pour rôle d'ubiquitiner la protéine P53 afin qu'elle soit dégradée sans exercer son effet. [95]

Elle est une protéine associée au cycle cellulaire de prolifération des cellules tumorales [38]

P53 est un suppresseur de tumeur sur laquelle MDM2 se lie pour ralentir son effet.

Classiquement une mutation amplificatrice de MDM2 entraîne une inactivation trop importante voir complète de P53, et les dégâts subis par l'ADN n'entraînent alors plus de réparation ou d'apoptose ce qui donne naissance à un cancer. (Phénomène reconnu dans le développement des cancers humains). [49]

Cependant il existe une boucle de rétro-contrôle autorégulatrice dans le sens où P53 est certes, inhibée par MDM2, mais une quantité importante de P53 entraîne une augmentation de l'expression de MDM2. Il y a alors un équilibre qui se fait chez le patient sain. [151]

La protéine MDM2 est surexprimée dans les tumeurs à cellules géantes par rapport aux cellules humaines normales. Le gène qui code pour cette protéine est situé sur le chromosome 12 et est un oncogène.

Le niveau accru de cette protéine serait dû à une modification de la régulation transcriptionnelle (sur-expression) de MDM2 ou à une amplification génique.

Une notion importante est que les tumeurs à cellules géantes expriment un court variant épissé de cette protéine MDM2b, alors que d'autres tumeurs, ou les cellules humaines normales expriment MDM2 avec une longueur normale. Cette variante est connue pour conférer un phénotype transformé.

Au sein des tumeurs à cellules géantes, les cellules multinucléées expriment la variante normale de la protéine MDM2, mais les cellules stromales expriment une variante épissée qui est la protéine MDM2b.

Une étude d'immunoprécipitation a montré que MDM2b (variant épissé) est incapable de s'associer physiquement, de se lier, avec la protéine suppresseur de tumeur P53. Cela conforte l'hypothèse que les cellules stromales constituent l'élément tumoral dans les tumeurs à cellules géantes, et l'expression du variant MDM2b contribuerait à leur phénotype transformé de manière indépendante des interactions avec P53, car in-vitro certains variants de MDM2 (dont MDM2-b) sont capables d'entraîner la transformation des cellules. [80]

Les variants épissés de Mdm2 (Mdm2-b) dépourvus des domaines de liaison P53 ont été retrouvés dans d'autres cancers (glioblastomes, cancers de la vessie).

Cette protéine favoriserait donc la prolifération des cellules fusiformes malgré l'absence de liaison et régulation négative avec p53. Cependant cela reste une hypothèse car les taux de Mdm2-b sont faibles par rapport à ceux de la Mdm2 normale et sont donc peu susceptibles de concurrencer sa fonction. Malgré tout, dans les cellules exprimant la variante épissée Mdm2-b, il est connu qu'au moins un inhibiteur du cycle cellulaire est absent, ce qui pourrait expliquer ses effets [17]. Mais il n'est pas connu si son taux est en quantité suffisante pour être biologiquement pertinent. Cependant cela suggère que son expression entraînerait des fonctions biologiques uniques indépendantes de l'activité de p53.

En résumé, la littérature révèle qu'il est connu que l'oncogène MDM2 est systématiquement surexprimé dans les tumeurs à cellules géantes (GCT, GCCG) et que l'expression d'une forme épissée plus courte de MDM2 (MDM2-b) prédomine dans la population de cellules stromales qui représentent l'élément tumoral dans les tumeurs à cellules géantes (GCCG/GCT). Malgré tout le rôle des isoformes de MDM2 dans la tumorigenèse reste obscure. Cependant, l'augmentation de la fréquence d'expression de l'isoforme MDM2-b dans le GCT suggère que cette dernière peut être impliquée dans la pathogenèse des tumeurs osseuses à cellules géantes. En ce sens, certains pensent que l'étude de MDM2-b comme marqueur pronostique du GCT devrait être développée. L'analyse fonctionnelle de l'isoforme MDM2-b serait nécessaire et fournirait de nouvelles informations sur les mécanismes par lesquels MDM2 et ses variants sont oncogènes. [38]

En conséquence, cette protéine pourrait être une future cible thérapeutique pour contrôler la croissance tumorale des GCCG.

Des similitudes histologiques existent avec le kyste osseux anévrisimal [43]. Ces similitudes ont été avancées dès 1958 par Bernier et Bhaskar.

Ces deux lésions présentent des espaces sanguins et des dépôts osseux, mais des différences sont observables :

- dans le kyste anévrisimal, les espaces sanguins sont de grande taille, et des cloisons osseuses sont présentes plus fréquemment. Les dépôts osseux sont en rapports avec les espaces sanguins ;
- dans le GCCG, les dépôts osseux ont tendance à avoir une distribution plus aléatoire, moins organisée et disposée vers le bas de la lésion, sans référence aux espaces sanguins.

Parfois, la même disposition des dépôts osseux dans le GCCG et le kyste osseux anévrisimal es retrouvée.

Cela caractérise bien le fait que des similitudes histologiques existent entre le GCCG et le kyste osseux anévrisimal, tout comme avec la tumeur brune de l'hyperparathyroïdie et le chérubisme. Cependant ces lésions sont bel et bien distinguables sur le plan clinico-pathologique par le biais de critères cliniques, radiologiques et biochimiques. [83]

En ce qui concerne les différences histologiques entre les formes agressives et non-agressives des GCCG :

Certaines études ont prouvé que les formes agressives présentaient des formes histologiques particulières en termes de taille, de nombre cellules géantes, et de surface fractionnelle occupée par ces cellules géantes au sein de la lésion. [152-66-26]

En effet, les résultats de l'analyse histologique de Chuong et coll. [26] et Ficarra et coll. [41], ont été corroborés par Kruse-ösler et coll. qui ont trouvé qu'il existe dans les lésions ayant un comportement clinique agressif, une tendance à avoir un indice de taille plus élevé et un taux mitotique significativement plus élevé. La surface fractionnelle

occupée par les cellules géantes par rapport aux autres cellules (stromales) ainsi que le nombre de cellules géantes est significativement plus élevé dans les lésions agressive [66].

Ce sont les analyses histo-morphométriques qui ont montré des différences significatives ($P < 0,5$) [66].

L'examen immuno-histologique (coloration Ki-67 et p53) n'a révélé aucune différence significative (le pourcentage principal de l'activité proliférative dans les GCCG peut être mis en évidence au sein de la population de cellules mononucléées, indiquée par l'expression de la protéine du cycle cellulaire Ki-67. P53 étant le marqueur anti-prolifératif [66]). Aucune étude actuelle n'a prouvé qu'il était possible de prédire l'évolution clinique des GCCG sur caractéristiques histologiques/ immuno-histochimiques [60]

Ces données montrent que les caractéristiques cliniques (de Chuong et coll. [26]) et histo-morphométriques peuvent être des indicateurs fiables pour distinguer un GCCG agressif et non agressif. Cela peut désormais être pris en compte pour la planification individuelle du traitement et du suivi. [66]

2.4 Etiologies

La littérature ne précise pas à l'heure actuelle si la lésion est un vrai néoplasme ou un processus réactif. [51-7]

Le GCCG est une tumeur bénigne des maxillaires à point de départ osseux (au centre de l'os) pour ce qui est du GCCG, ou à point de départ dans les tissus mous (en périphérie) il porte alors le nom de PGCG.

A l'heure actuelle, l'étiologie et l'origine exacte sont inconnus et restent à démontrer. Seules des hypothèses sont avancées pour expliquer les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'apparition et du développement de cette lésion, mais sa vraie nature est controversée et reste inconnue en 2021 [1]. Il se peut que l'étiologie soit multifactorielle [31] :

- les hypothèses concernant l'origine sont en faveur d'une origine odontogénique : le ligament parodontal (desmodonte), ou osseuse (périoste, os). Bien qu'elle appartienne au groupe des tumeurs non-odontogènes [115],
- les hypothèses concernant l'étiologie sont qu'il s'agirait d'une lésion réactionnelle à une irritation ou un traumatisme local, d'origine diverse, souvent inconnu et pouvant être répété [146]. C'est une néoformation tissulaire issue d'un processus de réparation exacerbé réactionnel à un traumatisme et à une hémorragie intra-osseuse qui en découle [52-60],

- il a été suggéré qu'il pourrait s'agir plus précisément d'une réaction à une forme de perturbation hémodynamique au sein de la moelle osseuse [127],
- une publication récente de 2015 reste sur le fait que l'étiologie n'est toujours pas connue précisément, mais que l'hypothèse d'une hémorragie intra-osseuse post-traumatique est la plus plausible [47],
- les causes de ce traumatisme peuvent être diverses :
 - extraction dentaire (exemple d'un cas de GCCG à la mandibule provoquée par une extraction molaire: pathogénie d'origine traumatique [142]),
 - dépassement de pâte d'obturation endodontique ou irritation du péri-apex lors d'un traitement canalaire,
 - chirurgie buccale,
 - irritation par une prothèse dentaire mal ajustée, restaurations prothétiques inadéquates,
 - parodontites,
 - mauvaise hygiène bucco-dentaire [31],
 - pose d'implants dentaires,
 - malocclusions (classe 2 division 2).

Ces traumatismes peuvent être des microtraumatismes répétés [146-120]

Lorsque les lésions sont multifocales (GCCG multiple) en dehors de toute pathologie syndromique, les hypothèses sont que cela représenterait une métastase de la lésion initiale, ou un dysfonctionnement ostéoclastique métabolique. [83]

Une hypothèse génétique pour expliquer l'étiologie des GCCG est également avancée. La fréquence de l'apparition des GCCG chez les patients présentant des anomalies d'origines génétiques connues telles que la neurofibromatose de type 1, le chérubisme et le syndrome de Noonan, indique que l'étiologie génétique pourrait être possible [10-114-69].

Concernant les hypothèses d'étiologies génétiques dans le cadre de syndromes :

Histologiquement, les caractéristiques des GCCG ne peuvent être distinguées de celles de la tumeur brune de l'hyperparathyroïdie et des lésions à cellules géantes qui se retrouvent dans le cadre de certains troubles génétiques tels que le chérubisme, le syndrome de Noonan et la neurofibromatose de type 1 [69-72]. C'est à cause de cette similitude histologique qu'a été émise l'hypothèse que le GCCG pouvait avoir une origine

génétique [72]. C'est pour cette raison aussi que les études cherchant à sélectionner uniquement des cas de GCCG, en confirmant les diagnostics histologiquement, doivent éliminer la tumeur brune de l'hyperparathyroïdie en parallèle par des dosage sériques des taux de calcium, de phosphore et de phosphatase alcaline [140] pour éviter toute confusion.

Dans les années 1990, un rapport chinois décrit des anomalies chromosomiques dans le granulome central à cellules géantes des os longs, lésion qui présente des similitudes avec le GCCG. [69-154]. Peu de temps après, d'autres anomalies génétiques (translocation de chromosome) sont mises en évidence dans des lésions similaires au GCCG (kyste osseux anévrisimal). Des anomalies chromosomiques ont aussi été mises en évidence dans les GCCG, notamment et surtout dans les formes agressives. Ces éléments peuvent évoquer une potentielle origine génétique des GCCG.

Dans un contexte de chérubisme :

En 2001, le gène du chérubisme a été découvert (nommé SH3BP2). Si seule la mandibule est impliquée et qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux, il est impossible de différencier sur des critères cliniques le chérubisme et un GCCG multiple des maxillaires. [72]

Les gènes du Syndrome de Noonan (PTPN11) et de la neurofibromatose type 1 (NF1) sont déjà connus à ce moment-là.

Assez récemment, une mutation du gène SH3BP2 a été décrit dans un cas n'appartenant pas à la famille du chérubisme. Cependant, une analyse du gène SH3BP2 chez les patients atteints d'un GCCG agressif ne montre aucune mutation, indiquant que le chérubisme est bien une entité distincte. [72]

Une autre hypothèse avance que des mutations ponctuelles du gène SH3BP2 pourraient provoquer une activation pathologique des ostéoclastes, par le dysfonctionnement que cela provoquerait dans la voie de régulation de l'ostéoclastogénèse dans laquelle elle intervient indirectement.

Il est également supposé que la mutation du gène SH3BP2 aurait une influence sur la régulation du gène Msx-1 du développement dentaire et que le développement d'un GCCG pourrait être lié à la dérégulation du gène Msx-1, dont l'expression non physiologique pourrait conduire à un échec de la différenciation ostéoclastique, ce qui provoquerai alors la formation de nouveau tissu indifférencié et anarchique comme le GCCG [82].

Par conséquent, un mutation génétique responsable du développement d'un GCCG agressif chez les enfants peut être située à proximité ou dans la région de SH3BP2. Cette hypothèse reste aujourd'hui à démontrer et nécessiterait une compréhension plus poussée des mécanismes impliqués dans le développement dentaire.

Dans un contexte de syndrome de Noonan :

Dans le syndrome de Noonan et la neurofibromatose de type 1, les lésions à cellules géantes surviennent sporadiquement mais sont histologiquement identiques à celles du GCCG dans sa forme classique non liée au syndrome.

Par exemple les patients avec un syndrome de Noonan associé à des granulomes à cellules géantes multiples ont un caryotype normal en dehors de la mutation du syndrome de Noonan (PTPN11).

Il est donc probable que le Noonan-like (syndrome de Noonan associé à des granulomes à cellules géantes multiples) est une variante du Syndrome de Noonan et non une entité distincte.

Des mutations de PTPN11 ont également été trouvées dans d'autres tumeurs de type leucémies, or ces pathologies proviennent des cellules souches hématopoïétiques, tout comme les ostéoclastes. Ainsi une mutation du gène PTPN11 pourrait, en théorie, être à l'origine de l'apparition d'un GCCG (dont les cellules pathologiques sont issues des ostéoclastes).

Il est suggéré que dans ces syndromes-là, le développement de GCCG nécessiterait une deuxième mutation soit dans le même gène soit dans d'autres gènes impliqués dans la même voie. Cette hypothèse pourrait également s'appliquer aux patients atteints de NF1 ou NFNS (syndrome associant Neurofibromatose de type 1 et syndrome de Noonan) qui présentent une lésion à cellules géantes.

Dans un contexte de neurofibromatose de type 1 :

Le gène NF1 (neurofibromatose de type 1) est un gros gène situé sur le chromosome 17. Un lien entre le gène NF1 et le GCCG est soupçonné car NF1 agit comme suppresseur de tumeur dans les cellules myéloïdes humaines, or les ostéoclastes sont dérivés de ces cellules et sont l'une des principales cellules dont dérivent les cellules multinuclées dans les GCCG. Une mutation touchant ce gène pourrait donc en théorie provoquer une lésion telle que le GCCG. Une multitude de mutations ont été identifiées chez des patients présentant le phénotype NF1. Il n'y a que quelques rapports dans la littérature décrivant un patient atteint de NF1 et de GCCG. Il n'y a aucune preuve, à l'heure actuelle, de l'implication de NF1 dans les GCCG. [98]

Des relations entre NF1 et syndrome de Noonan ont également été mises en évidence chez certaines personnes. Ce phénotype est nommé syndrome de Neurofibromatose-Noonan (NFNS), mais ces patients n'ont que des mutations génétiques de NF1 sans mutation dans le gène PTPN11 (Noonan). Très peu de cas dans la littérature de patients atteints de cette pathologie ont présenté un GCCG [5-35].

Finalement, le GCCG n'est que rarement présent chez les patients avec un génotype de Noonan (mutation PTPN11), un génotype NF1, ou un phénotype NFNS. Donc l'apparition de GCCG chez ces patients pourrait également être une coïncidence.

2.5 Traitements

La prise en charge thérapeutique des GCCG n'est pas standardisée. Il existe une grande variabilité de cas de figure lors du diagnostic de la lésion, en fonction de la taille, de la forme agressive ou non, des impacts sur les structures adjacentes, du risque de récurrence et de l'impact potentiel sur la croissance maxillo-mandibulaire. Les prises en charge se font au cas par cas surtout chez les patients jeunes et pour les lésions de grande taille.

Le traitement de première intention qui fait consensus à l'heure actuelle est la chirurgie et le curetage, avec élimination au préalable des facteurs étiologiques potentiels [31]. Selon la plupart des études, il y a un faible taux de récurrence sur les lésions localisées. Cependant, dans certains cas, il est nécessaire de réaliser un curetage avec ostéotomie périphérique et résection osseuse large pouvant créer des défauts étendus des mâchoires, et nécessiter une reconstruction secondaire. [107-130-2-36]

De plus, le curetage ou la résection, peuvent être associés à une perte de dents et, chez les patients plus jeunes, à une perte de germes dentaires, ce qui peut impacter la croissance et la fonction.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de preuve de supériorité d'une technique de reconstruction par rapport à une autre suite à l'exérèse d'un GCCG. Et aucune technique n'est plus recommandée qu'une autre. [29]

Le traitement peut être chirurgical, et peut être ou non associé à un traitement médicamenteux. Dans ce cas les produits décrits dans la littérature sont les corticostéroïdes, la calcitonine, l'interféron alpha-2a, les biphosphonates et le denosumab. Les modes d'administration sont variées : injections intra-tumorales, intradermiques, voie orale, spray nasal.

Leur efficacité reste à démontrer pleinement, et aujourd'hui leur intérêt réside surtout dans leur potentiel à réduire la taille de la lésion et ainsi d'éviter le recours à une chirurgie reconstructrice qui peut être lourde pour le patient, voir contre indiquée. [132]

2.5.1 Médical

Le curetage chirurgical, modulé en fonction de l'agressivité de la lésion, est la thérapie la plus courante. Cependant, lors de l'utilisation de cette technique, des séquelles importantes des maxillaires, des dents ou des germes dentaires sont parfois difficiles à éviter (surtout chez l'enfant), et les formes agressives sont souvent de gros volume et nécessitent des exérèses larges qui entraînent des séquelles importantes

même chez l'adulte. Il est intéressant d'avoir recours à des thérapeutiques alternatives afin de diminuer au préalable la taille de la tumeur et ainsi de limiter la morbidité liée à la chirurgie [102-11].

Par conséquent, des thérapies alternatives par l'utilisation de médicaments sont utilisées et décrites de plus en plus dans la littérature. Elles se basent sur l'utilisation de molécules qui agissent sur le caractère prolifératif de la tumeur.

Comme dit précédemment dans la partie « histologie », les hypothèses concernant la lignée cellulaire dont dériveraient les cellules géantes évoquent une origine macrophagique ou ostéoclastique.

C'est pour cette raison que des traitements médicamenteux ciblant les macrophages de façon spécifique ou ayant une activité anti-ostéoclastique ou anti-angiogénique ont été proposés pour agir sur ces lésions.

Les traitements utilisés sont l'administration:

- d'anti-inflammatoires stéroïdiens (corticostéroïdes, ex : triamcinolone),
- d'anti-ostéoclastiques (calcitonine, alendronate, denosumab),
- d'anti-angiogéniques (interféron alpha).

Cependant l'efficacité s'est avérée variable d'une étude à l'autre et elles peuvent s'accompagner d'effets indésirables fréquents que ce soit localement (ostéonécrose) ou à distance (retentissement sur la croissance), voire d'effets indésirables graves.

Les essais cliniques randomisés sont très rares ou inexistant en fonction de la molécule utilisée.

Les études publiées à ce jour ne permettent pas de démontrer la supériorité de ces traitements par rapport à la chirurgie.

D'autres options thérapeutiques prometteuses, telles que l'imatinib (médicament contre le cancer), l'OPG (ostéoprotégérine), certains biphosphonates, ou certains anticorps monoclonaux tels que le Denosumab, sont actuellement à l'étude et seront peut-être disponibles dans l'avenir pour ces patients.

Des molécules agissant directement sur le caractère prolifératif de la tumeur sont, ou ont été testées :

- anti-inflammatoires stéroïdiens (triamcinolone)
- anti-ostéoclastiques (calcitonine, alendronate, denosumab)
- anti-angiogéniques (interféron alpha)

De plus, leurs effets sur la régression de la tumeur sont souvent incomplets, et en cas de réponse au traitement, une chirurgie complémentaire est souvent nécessaire pour réséquer le granulome notamment en cas de poursuite évolutive ou pour cureter le reliquat tumoral et modeler l'os.

Enfin, il existe des cas d'échec complet de ces thérapeutiques : par exemple, certains auteurs utilisant la calcitonine ont rapporté une absence de modification des lésions GCCG au cours des 4 à 6 premiers mois de traitement, tandis que d'autres ont signalé une poursuite rapide de la croissance pendant le traitement avec la calcitonine ou l'injection de corticostéroïdes intra-lésionnels.

Corticothérapie

Le traitement consiste en l'injection intra-lésionnelle de corticoïdes [14-61-62-106]

L'injection intra-lésionnelle de corticoïdes est décrite pour la première fois par Jacoway, Terryet et coll. en 1988 et en 1994. [55-92].

L'hypothèse du mécanisme, mal connue, est que la production extracellulaire par les cellules géantes de protéases lysosomales médiatrices de la résorption osseuse serait inhibée par les stéroïdes qui induiraient l'apoptose des cellules de type ostéoclastes. [55]

Le succès de ce traitement pourrait être lié à la fois à l'inhibition, de la résorption osseuse, et de la prolifération et différenciation des ostéoclastes. [107-109]

En effet, cette thérapeutique fut, au départ, choisie car elle inhibe la différenciation des macrophages et leur activité. Les différentes hypothèses sont donc :

- l'injection intra-lésionnelle de corticoïdes inhiberait la production extracellulaire de protéases lysosomales,
- aurait une action apoptique sur les cellules osteoclastes-like,
- inhiberait les facteurs de transcription responsables de la prolifération cellulaire.

Ces 3 processus bloquent la résorption cellulaire. Inhiber l'activité ostéoclastique des cellules géantes pourrait entraîner une régression du granulome et une régénération osseuse. [93]

Les GCCG comportent aussi des récepteurs spécifiques aux glucocorticoïdes et la réponse au traitement est d'autant meilleur que le taux de ces récepteurs est élevé. [91]

Le protocole d'injection de corticoïde retard correspond à 150 mg de prednisolone par centimètre cube de tumeur, répartis sur 6 semaines. Ce protocole est fonction du volume tumoral et n'est pas modulé en fonction du poids du patient. Il est suggéré qu'il n'y a qu'une faible diffusion systémique du fait de l'injection intra-tumorale et l'utilisation d'épinéphrine dans la solution. Mais c'est un paramètre difficile à évaluer du fait de l'hypervascularisation de la tumeur. Dans la littérature, un cas de syndrome de

Cushing induit a été rapporté et peut être considéré comme un effet indésirable potentiel. [37]

Dans une étude immunohistochimique, une analyse des récepteurs aux glucocorticoïdes dans les cellules des GCCG a montré que un « H-score » (nombre de récepteurs) supérieur à 48 dans les cellules géantes multinucléées permet de prédire une bonne réponse au traitement [91-92].

Concernant les études publiées sur ce sujet :

Deux études prospectives ont obtenu une réponse considérée comme bonne dans plus de 70% des cas, et mauvaise dans 7,4 à 9,5 % des cas. Néanmoins entre 38 % et 78% des patients ont nécessité une prise en charge chirurgicale complémentaire. [101]

Certains cas isolés dans la littérature rapportent une efficacité de l'injection intra-lésionnelle de corticoïdes qui est très variable et mettent en évidence la nécessité fréquente d'une prise en charge chirurgicale complémentaire extensive. [3-44]

Parfois, une poursuite de la croissance de la lésion est même observée, voire une récurrence après guérison suite à un traitement par corticostéroïdes. [48-103-104]

Il existe malgré tout des cas où ce traitement a été réalisé avec succès comme le rapportent Kermer et coll. sur un cas de GCCG mandibulaire chez un homme de 40 ans traité avec succès par corticothérapie. [61]

Une étude de 2012 a rapporté un cas de traitement de GCCG avec injections intra-lésionnelles de corticoïdes associées à des biphosphonates dans le but de tenter d'augmenter l'efficacité du traitement [122]. La combinaison de ces deux traitements semble valable selon les auteurs car les stéroïdes sont utilisés dans le traitement des GCCG [93] et les biphosphonates ont été utilisés avec succès auparavant dans le traitement de la résorption osseuse dans diverses maladies, notamment dans l'ostéoporose et de la maladie de Paget [67]. A 7 mois une ré-ossification a eu lieu, et à deux ans l'architecture osseuse a été considérée comme proche de la normale. Il n'y a pas eu de récurrences à 4 ans de suivi, ni d'effets indésirables liés au traitement. Cependant, l'étude a conclu que l'association de ces deux médicaments ne semblait pas avoir d'avantage pour traiter les GCCG par rapport à une monothérapie. Elle n'a pas pu mettre en évidence d'avantage dans l'association de ces deux médicaments. Seul un essai clinique de grande taille serait en mesure de le faire selon les auteurs.

L'utilisation des corticoïdes dans le traitement des GCCG est largement décrite et leur efficacité, bien que variable, a été mise en évidence [93].

Calcitonine

La calcitonine est une hormone produite par les cellules parafolliculaires de la thyroïde et participe au métabolisme phospho-calcique en s'opposant à l'effet de l'hormone parathyroïdienne pour ce qui est de la calcémie. Elle est hypocalcémisante et hypophosphorémisante.

Elle a deux actions principales pour réduire les taux sanguins de calcium (calcémie) :

- Elle inhibe les ostéoclastes et donc diminue la résorption osseuse et augmente le stockage du calcium dans l'os.
- Elle augmente l'excrétion du calcium par les reins (et du phosphore).

Elle diminue aussi les taux de calcium en permettant son stockage dans les os, et permet donc la calcification de ces derniers, action antagoniste de l'hormone parathyroïdienne [92].

Elle est déjà utilisée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Dans toutes ses utilisations la calcitonine de saumon est généralement utilisée car elle est 10 fois plus active que la calcitonine humaine. [46]

L'intérêt concernant le traitement des GCCG est qu'elle a pour fonction d'inhiber l'activité ostéoclastique. Il a été démontré que les cellules géantes sont directement inhibées dans leur fonction par la calcitonine [53], car en tant que dérivées des ostéoclastes elles expriment des récepteurs à cette hormone [145-92]. La thérapie à la calcitonine est basée sur ce concept.

Les cellules géantes des GCCG portent des récepteurs à la calcitonine [91]. Ces derniers ont aussi été observés sur les cellules géantes d'autres tumeurs à cellules géantes dans le squelette. L'hypothèse serait que les résultats obtenus avec la calcitonine seraient dus à un contrôle de l'ostéoclastogénèse [107-109]. En cas de succès la lésion a alors tendance à prendre histologiquement un aspect fibro-osseux. [100]

Cependant le mécanisme d'action précis de la calcitonine sur les GCCG est en encore mal connu et discuté, comme le sont la durée du traitement et la dose optimale.

En effet, l'autre hypothèse est que les cellules géantes des GCCG se développent à partir d'un précurseur cellulaire mononucléaire de la même lignée que les macrophages (et donc des ostéoclastes). Dans ce cas, l'effet de la calcitonine pourrait s'expliquer par le fait que les récepteurs de la calcitonine se trouvent sur les cellules mononucléées également. La calcitonine induit l'involution et l'inhibition de la synthèse d'ADN dans ces cellules. Ces dernières ne pourraient donc pas fusionner pour donner naissance à une cellule géante multinucléée.

Malgré tout l'utilisation de calcitonine afin d'inhiber la croissance du granulome et de faciliter la cicatrisation est une hypothèse qui semble prometteuse. Mais il est rapporté dans les études qu'un petit nombre de patients ne montrent pas ou presque pas de réponse à l'administration de calcitonine. Par ailleurs l'expression des récepteurs à la calcitonine dans le granulome n'est pas significativement différente entre les formes agressives et non agressives. Et l'obtention d'une bonne réponse au traitement ou d'une réponse modérée voire négative n'est pas significativement liée au taux d'expression des récepteurs (contrairement à l'action des corticoïdes). Malgré tout le traitement est plus efficace sur les lésions non agressives. [91]

Deux modes d'administration sont possibles pour la calcitonine : par injection sous-cutanée (100UI/jours) et par spray intra nasal (200UI/jours) [105-92] (forme la plus utilisée). La durée de traitement doit être d'environ un an minimum [92].

Dans le processus de réparation des GCCG après l'utilisation de la calcitonine, l'os néoformé peut présenter des similitudes en imagerie avec les lésions fibro-osseuses mais il ne représente que l'os réactionnel et ne présente pas de signes pathologiques à l'examen histopathologique [113].

Les modifications de l'apparence radiographique de la lésion apparaissent normalement dans un délai de 6 mois après le début du traitement à la calcitonine [92].

Concernant les études :

Une étude récente (2008) sur un petit nombre de patients rapporte l'efficacité et l'innocuité de la calcitonine dans le traitement des GCCG, notamment dans les cas de lésion agressive où elle s'avère être une excellente option car elle ne nuit pas au patient, elle permet une diminution de la lésion, et par conséquent une chirurgie complémentaire moins lourde qui évite des séquelles irréversibles. L'inhalation de calcitonine de saumon (200IU/j) par spray intranasal pendant plusieurs mois (6 à 28) était le mode d'administration utilisé. [123-15]

Il n'existe qu'un essai clinique randomisé en double aveugle dans la littérature relatant l'utilisation de calcitonine versus un placebo [71]. Il comportait 14 patients dont les diagnostics différentiels potentiels ont été écartés (hyperparathyroïdie). La calcitonine de saumon par spray intra-nasal (200IU/j) a été utilisée. Les patients ont été traités pendant un an et la comparaison s'est ensuite faite sur 3 mois. A la fin de l'étude aucune différence n'a été observée entre les deux groupes. Par contre lors d'un nouveau contrôle à 6 mois de suivi, l'étude a mis en évidence une réduction du volume tumoral d'environ 10% chez les patients traités avec calcitonine par rapport au groupe placebo. La réponse au traitement est apparue plus variable chez les patients présentant des lésions agressives. Aucune rémission complète n'a cependant été observée. Il est donc possible de supposer qu'il y a un effet de rémanence suite à l'utilisation de ce traitement au vu des résultats de cette étude.

L'effet de la calcitonine semble être d'au moins un an car certains auteurs ne rapportent aucune modification des lésions GCCG au cours des 4 à 6 premiers mois de traitement [103-48]. C'est la raison pour laquelle elle est recommandée sur une période de un an.

La rémission complète a déjà été observée mais reste extrêmement rare : dans un rapport de cas, la lésion a été traitée avec succès par injection sous-cutanée quotidienne de calcitonine pendant 1 an chez un enfant [103]. D'autres rapports de cas sur 4 patients traités avec diverses concentrations de calcitonine pendant au moins 1 an et suivis sur environ 18 mois ont montré des remissions complètes de GCCG sans signes de récurrence.

Le traitement est possible pendant la grossesse [100] et la publication qui rapporte cette affirmation énonce que la calcitonine est sûre et efficace comme traitement pendant la grossesse.

Il peut y avoir des échecs : certains auteurs signalent une poursuite rapide de la croissance de la lésion pendant le traitement avec la calcitonine [104-103-48]. La

récidive est aussi possible, elle a déjà été rapportée après thérapie à la calcitonine et curetage [48-103].

Le traitement peut être utilisée en première intention ou dans le traitement d'une récidive de traitement chirurgical initial. [71]

Les effets indésirables rapportés sont des diarrhées chroniques, des nausées, des flushs (érythèmes transitoires) et des vertiges, survenant souvent juste après l'inhalation de calcitonine. Ce sont aussi des épistaxis directement liés au mode d'administration du traitement (intra-nasal). [71]

Il est possible de conclure que la calcitonine, comme thérapie pour les GCCG des mâchoires, est une alternative prometteuse à la chirurgie par curetage, souvent invasive, en particulier pour les grosses lésions. Des recherches complémentaires sur les dosages, la durée du traitement, le phénomène de réponse continue après l'arrêt de la thérapie, et sur le mécanisme d'action précis sont nécessaires afin qu'un protocole de traitement optimal puisse être suggéré. L'absence de récurrences après succès de ce traitement devrait également être confirmée à long terme. [73]

Biphosphonates

Les biphosphonates sont utilisés pour lutter contre l'ostéolyse en inhibant l'activité des ostéoclastes. Or les cellules géantes des GCCG sont proches des ostéoclastes.

Comme pour les autres médicaments, leur utilisation permet parfois la conservation des dents et évite une chirurgie large et délabrante.

L'alendronate est le biphosphate le plus fréquemment utilisé dans la cadre du traitement des GCCG. Afin d'optimiser l'efficacité, il peut être associé à des injections intra-lésionnelles de corticoïdes. [122]

Néanmoins, l'alendronate est souvent incriminé dans le déclenchement d'une ostéonécrose. L'association à une corticothérapie et la nécessité d'une avulsion dentaire au cours du traitement sont des facteurs aggravants. [9]

Or des gestes sur le tissu osseux pour réséquer un résidu de granulome ou remodeler les maxillaires sont souvent réalisés à la fin du traitement, exposant le patient à un risque d'ostéonécrose.

En 2009, Landesberg et coll. ont rapporté 3 cas de granulomes central à cellules géantes traités par biphosphonates avec des résultats divergents. [67]

Seuls Chien et coll. rapportent des cas de GCCG chez l'enfant traité par biphosphonates (acide zolédronique) avec dans 3 cas sur 4 une ré-ossification secondaire du granulome traité [23].

Les biphosphonates sont des médicaments utilisables dans le traitement médical des GCCG, cependant leur utilisation est moins décrite que les corticoïdes et la calcitonine,

et des études complémentaires sont encore nécessaires pour évaluer l'efficacité, les protocoles optimaux et les éventuelles complications à long terme.

Denosumab

La première utilisation du denosumab dans le traitement des GCCG date de 2014 [89-117].

C'est un traitement utilisé en deuxième intention en relais d'un traitement par biphosphonates chez les patients atteints d'ostéoporose.

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG2 qui a pour cible le système RANK/RANK-L. Les cellules géantes multinucléées ostéoclastes-like et leurs précurseurs expriment RANK (vu précédemment).

RANKL est un régulateur de résorption osseuse qui stimule la différenciation et la prolifération des ostéoclastes. Donc le denosumab inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, diminuant ainsi la résorption osseuse [124-92].

Certaines cellules mononucléées fibroblastiques présentes dans le GCCG expriment son ligand (RANK-L). RANK-L est un médiateur essentiel de la formation, de la fonction et de la survie des ostéoclastes. L'inhibition de cette voie permettrait de réduire l'activité agressive ostéoclastique de la tumeur. [137-136]

Seuls des cas isolés d'utilisation de denosumab pour traiter les GCCG sont rapportés dans la littérature. Le protocole le plus utilisé consiste en une injection mensuelle de 120mg de denosumab tous les mois pendant 6 mois avec une dose de charge de 120mg à j8 et j15 du premier mois. Le traitement s'accompagne dans certains cas d'une diminution de volume voire d'une ré-ossification du kyste. [90-118]

Les principaux effets indésirables liés au traitement sont des céphalées, des douleurs dorsales et des extrémités. Dans la littérature, deux enfants ont été traités par denosumab avec une réduction de la taille de la lésion, suivi d'un geste chirurgical moins lourd. [90]

Lorsqu'il est utilisé à la dose de 120mg par mois le denosumab est susceptible de provoquer une ostéonécrose des mâchoires. Il est recommandé par l'ANSM d'éviter tout geste dentaire invasif au cours du traitement, allant à l'encontre même de la nécessité de réséquer chirurgicalement le reliquat tumoral. De plus en France, l'ANSM contre-indique l'utilisation de denosumab chez l'enfant. [137]

Le denosumab est une alternative thérapeutique prometteuse dans le traitement médical des GCCG [40], mais des recherches complémentaires doivent encore être réalisées pour permettre de mieux mettre en évidence l'efficacité, le protocole optimal et les effets indésirables de ce traitement.

Interféron alpha

L'interféron alpha est une molécule anti-angiogénique utilisé pour la première fois par Kaban et coll. en 1999 dans le traitement des GCCG [56].

L'administration se fait par injection intra-lésionnelle ou sous-cutanée [105]

L'interféron est une cytokine avec des propriétés antivirales et anti-angiogéniques. Il supprime la production de fibroblaste growth factors (FGF) impliqués dans la néo-angiogenèse.

En considérant l'hypothèse que les GCCG sont des lésions vasculaires prolifératives (les formes agressives de GCCG sont très vascularisées) cela laisse penser qu'une activité anti-angiogénique pourrait bloquer la prolifération de la lésion.

Seuls des cas isolés dans la littérature rapportent l'effet de ce traitement [57-43]. Dans la majorité des cas l'interféron-alpha semble limiter voire inhiber le processus de croissance des GCCG agressifs mais ne permet pas à lui seul de traiter la tumeur.

Une prise en charge chirurgicale complémentaire est nécessaire. Les effets indésirables liés au traitement sont lourds et limitent son utilisation. Ce sont la fièvre, l'asthénie, l'amaigrissement, la leucopénie, la thrombopénie, l'augmentation des enzymes hépatiques [57], et un cas de lupus érythémateux accompagné de pancréatite a été rapporté. [43]

Récemment (2002), un protocole de traitement avec combinaison chirurgicale et médicale consistant en un curetage, avec préservation des structures vitales au maximum, suivi par une injection sous-cutanée d'interféron-alpha a été introduit [57]. Ce type de protocole a montré un bon contrôle de la tumeur et une diminution de la morbidité post-opératoire par rapport au traitement conventionnel. En cas de succès la lésion a tendance à avoir une structure fibro-osseuse dépourvue de cellules géantes. [43]

Le succès rapporté de l'interféron-alpha après injection d'appoint a été attribuée à l'effet anti-angiogénique du médicament et également à l'inhibition de la résorption osseuse (cette dernière découlant sûrement de l'effet anti-angiogénique limitant l'apport de précurseurs mononucléés qui sont ensuite le substrat de formation des cellules géantes multinucléées sous l'effet des stimulus émis par les cellules fusiformes tumorales). [107-57-103-109]

Mais d'autres auteurs ont émis l'hypothèse que simplement, les GCCG étant des lésions vasculaires prolifératives, présumées dépendantes de l'angiogenèse, une molécule anti-angiogénique pourrait être efficace [56]. Et pour corroborer cette hypothèse Kaban et coll. en 2007 [58], ainsi que deux autres auteurs plus tard [94-134], ont utilisé cette technique médico-chirurgicale associant curetage et cure quotidienne d'interféron-alpha 2a sous-cutanée dans le traitement de GCCG de forme agressive, et le traitement a été un succès.

Ils ont également remarqué que ce traitement combiné semblait avoir plus de succès que les injections de corticostéroïdes dans les cas de GCCG agressifs, ce qui est cohérent avec les données déjà connues puisque ce dernier est un traitement uniquement

médical d'une part, et n'est pas reconnu comme étant efficace à lui seul dans le traitement des GCCG agressifs.

L'interféron alpha fait partie de l'arsenal thérapeutique médical des GCCG, des études complémentaires permettront de mieux connaître son efficacité dans le traitement des GCCG. Il a un mode d'action indirect sur la lésion, son action réside essentiellement dans la limitation de l'expansion de la lésion. Il paraît être une thérapeutique prometteuse en complément d'un traitement chirurgical.

La Radiothérapie

La radiothérapie peut être une méthode efficace de traitement du granulome à cellules géantes dans certaines situations : par exemple chez des patients âgés avec plusieurs antécédents de pathologies générales. [26]

La radiothérapie pour les tumeurs osseuses bénignes à cellules géantes a été décrite pour la première fois par Herenden dès 1924. [36]

Un cas décrit la prise en charge d'un patient de 84 ans avec antécédent de pathologie cardiaque. La lésion a entraîné une fracture, et la prothèse existante a été utilisée comme moyen de contention pour les parties fracturées. Puis le patient a été traité par radiothérapie à la dose de 30 grays par voie externe. Une radiographie droite 4 ans plus tard montre la guérison de la fracture et l'absence de signe de GCCG [36].

En 1947 Berger décrit le traitement de six tumeurs à cellules géantes de la mâchoire par radiothérapie. Cinq des six cas ont été traités exclusivement par radiothérapie, avec des doses allant de 15 Gy à 34 Gy. Tous ont guéri complètement suite au traitement. Une étude de Buschke et Cantril en 1949 comprenaient deux cas mandibulaires dans une série de dix tumeurs osseuses bénignes à cellule géantes traitées avec succès par irradiation. Mais dans cette étude il n'y a pas eu de distinction entre les lésions survenant dans les mâchoires et ailleurs dans le corps. [36]

Une revue de la littérature n'a révélé aucune référence supplémentaire à l'utilisation de la thérapie par rayonnement. [26]

Pendant de nombreuses décennies, la radiothérapie a été une méthode de traitement acceptable dans la gestion des tumeurs à cellules géantes, et pour une élimination incomplète, des lésions récurrentes ou non résécables. En 1979, Batsakis a déclaré que l'irradiation était contre-indiquée pour les granulomes à cellules géantes des mâchoires, et cette attitude thérapeutique a été approuvée et adoptée, notamment pour les patients jeunes en bonne santé en raison du risque de survenue d'une maladie maligne sur le site d'irradiation plusieurs années plus tard. En effet, il a été montré que l'irradiation des GCCG peut provoquer une dégradation maligne [112-61-126].

Les cas qui ont été décrits montrent que ce traitement peut être curatif pour le granulome central à cellules géantes, toutefois, il est préférable d'appliquer cette méthode occasionnellement dans des cas où les autres thérapeutiques s'avèrent

impossibles [26], car la radiothérapie dans les cas de GCCG est aujourd'hui contre-indiquée [120-115].

Conclusion sur les traitements médicaux :

Les traitements proposés se tournent essentiellement vers des molécules anti-angiogéniques ou anti-ostéoclastiques. Les plus documentés et utilisés jusqu'à aujourd'hui sont les corticoïdes et la calcitonine.

Le traitement non chirurgical du GCCG est une option de traitement pertinente et intéressante pour les petites lésions à croissance lente [18], mais le traitement avec succès de lésions douloureuses, de grande taille, et de lésions à croissance rapide a plus de chance d'être réalisé avec succès par un traitement chirurgical.

Cependant la plupart des études stipulent, qu'après analyse des bénéfices et risques, il n'y a pas de raison de modifier la prise en charge des GCCG de petite taille et non agressifs (c'est-à-dire opter pour une prise en charge chirurgicale avec curetage simple). En effet, il ressort que la chirurgie exclusive par curetage minutieux et complet reste un traitement satisfaisant et de choix, car souvent les séquelles fonctionnelles et esthétiques sont limitées, le traitement est suffisamment conservateur de l'os maxillo-mandibulaire et permet d'assurer une fonction post-opératoire satisfaisante. D'autant plus qu'il existe des prothèses amovibles adaptées à l'enfant et des possibilités de greffes osseuses avec mise en place d'implants à distance de la résection de la lésion. [107]

Par contre pour les formes agressives, récidivantes, volumineuses ou multiples, la chirurgie par curetage complet ou étendu impacte la croissance osseuse, le développement dentaire, la fonction et l'esthétique. Et dans ces cas là, l'aide des molécules visant à réduire la taille de la lésion ou d'empêcher son développement peuvent être précieuses [29-153]. Mais il devra être complété par la chirurgie [18].

Aux vues des données actuelles de la littérature, bien qu'il y ait peu de recul et de données à long terme [66], et que l'efficacité rapportée soit variable, avec des effets indésirables parfois lourds à court terme et peu documentés à moyen terme, l'initiation d'une thérapie médicamenteuse avant la chirurgie est une option thérapeutique à envisager. Le bénéfice d'une réduction tumorale, même modérée, avec réduction de la taille de l'exérèse, et nécessitant une reconstruction moins complexe, est à mettre en balance face aux effets indésirables immédiats aujourd'hui relativement documentés, et aux risques de troubles de cicatrisation ou d'ostéonécrose.

Une troisième stratégie possible de traitement médical de GCCG est l'utilisation d'ostéoprotégérine. L'ostéoprotégérine est un récepteur soluble de la famille des récepteurs de facteurs. La modalité du traitement avec l'ostéoprotégérine est similaire à celle du traitement avec calcitonine, les deux étant des agents inhibant la résorption osseuse ostéoclastique. Elle agit en bloquant l'interaction RANK/ RANK-L nécessaire à l'ostéoclastogenèse (recrutement et différenciation des ostéoclastes) car elle agit comme un récepteur leurre pour le ligand RANK-L [76]. Cependant, les effets systémiques de l'ostéoprotégérine n'ont pas encore été évalués. [109]

2.5.2 Chirurgical

Le GCCG maxillaire est traditionnellement traité par chirurgie [24-83-115-11-92] allant de la biopsie excisionnelle [41] à la maxillectomie suivie de la reconstruction avec lambeau. [27]

En effet, le traitement de première intention des GCCG consiste en une chirurgie d'exérèse avec curetage peu invasif, conservateur des structures saines (notamment les dents proches de la lésion) [149-79-83]. Le curetage simple peut se faire avec ou sans ostéotomie périphérique. La plupart du temps, surtout dans le cas des lésions non agressives, les lésions sont des processus circonscrits de petite taille à croissance lente qui répondent bien à ce curetage simple [149]. Cependant les études ayant travaillé sur le sujet ont constaté que cette prise en charge peu invasive pouvait s'accompagner d'un taux de récurrence important (évalué dans certains cas au cours des années 1980 à 72%). [26]

En effet, ce curetage peut nécessiter d'être plus approfondi en cas de lésion étendue, récidivante ou à caractère agressif. Dans ces cas-là, il est préférable de réaliser des résections osseuses larges pour éviter les récurrences, ce qui a pour conséquence de créer des défauts osseux étendus des maxillaires pouvant nécessiter le recours à des reconstructions secondaires. [107-130-36-2-11]

Dans les cas où il y a une nécessité de reconstruction osseuse suite à l'exérèse d'un GCCG avec ostéotomie large, il n'y a pas à l'heure actuelle dans la littérature de preuve de supériorité d'une technique de reconstruction par rapport à une autre. [132]

Cette prise en charge offre des résultats satisfaisants, car par exemple des travaux sur 18 cas de GCCG agressifs mesurant entre 2,7 et 10 cm ont montré un taux de récurrence de 5,5 % (correspondant à 1 cas dans l'étude) avec des résultats esthétiques et fonctionnels plutôt satisfaisants. [11]

Les alternatives thérapeutiques notamment médicamenteuses décrites plus haut sont intéressantes dans certains cas de figure et la discussion du bénéfice/ risque peut aboutir à la mise en place de traitements combinés médicaux-chirurgicaux. [102]

Les traitements combinés chirurgicaux-endodontiques :

La question de la résection apicale des dents en rapport avec la lésion, voire de leur avulsion, s'impose souvent aux praticiens prenant en charge ce type de lésions.

L'approche combinée chirurgico-endodontique est décrite dès 1970 par Duel et Montgomery dans le traitement des GCCG. Elle est recommandée par plusieurs auteurs, ceci dès le premier curetage et quel que soit la forme (agressive ou non agressive). Dans les cas de la réalisation de résections apicales, il est recommandé par certains auteurs de réaliser le traitement endodontique, ou le retraitement, au préalable en préopératoire, sur toutes les dents qui donnent l'impression sur les radiographies que les racines sont enveloppées par la lésion, ou adjacentes à cette dernière [36].

Cette démarche a été développée et recommandée en raison de la nécessité de prévention du caractère récidivant de la lésion et des difficultés de curetage exhaustif que peut entraîner une méthode conservatrice, du fait de la difficulté d'accès due à la présence des dents.

Minic et Stajic dans leur étude affirment que quand une perforation corticale est confirmée radiologiquement ou cliniquement lors du traitement chirurgical d'un GCCG (ce qui augmente le risque de récurrence), la résection apicale ou l'avulsion des dents adjacentes à la lésion est systématiquement effectuée afin d'assurer l'intégrité du retrait de la lésion [83].

En effet, si le traitement endodontique est effectuée avant le curetage, le chirurgien peut explorer dans toutes les directions et enlever tous les tissus suspects de manière exhaustive sans se soucier des racines dentaires [36]. Ainsi chaque racine peut être réséquée individuellement si nécessaire, sans devoir prendre en compte les problèmes techniques qui seraient rencontrés en thérapie endodontique postopératoire (pour les dents dont les racines ont été réséquées du fait de l'apex ouvert) [36]. Le protocole de traitement est alors identique à celui qui est effectué quotidiennement en endodontie. Le pronostic pour les dents traitées de cette manière est excellent à condition que l'os alvéolaire résiduel soit suffisant pour que le processus alvéolaire se reconstitue et que le parodonte soit stable [36] (car il est assez caractéristique du GCCG que la lésion s'étende aux zones inter-radiculaires, impliquant souvent la crête osseuse alvéolaire et pouvant alors atteindre le parodonte).

Cependant le traitement endodontique peut quand même être réalisé secondairement après la chirurgie en cas de résection apicale. Par exemple Eisenbud et coll. rapportent le cas du traitement d'une fillette de 6 ans avec une lésion mandibulaire antérieure, le traitement canalaire a été réalisé après la chirurgie. La décision de quelles dents conserver et soigner a été faite au moment de l'opération [36], avec une évaluation clinique directe, ce qui est l'avantage de cette méthode (car les limites de la lésion peuvent parfois ne pas être suffisamment visibles à la radiographie).

La gestion des structures nerveuses :

Bien qu'expansive et invasive, la lésion ne se développe pas autour des troncs nerveux [39-115], quelle que soit sa taille ou sa forme, et n'envahit pas les gaines et les

espaces péri-neuraux et péri-vasculaires. Or ces caractéristiques sont rencontrées sur d'autres tumeurs (sur les lésions malignes notamment comme le carcinome adénoïde kystique) mais n'a pas été démontré sur les coupes histologiques de GCCG. Ainsi, le nerf alvéolaire inférieur (NAI) est une structure à préserver au maximum dans la prise en charge chirurgicale du GCCG à la mandibule. En effet, il est souvent possible d'isoler et repositionner le NAI, préservant ainsi la sensibilité de la lèvre et du menton. Cette méthode a été expérimentée à de nombreuses reprises. [36]

Malgré tout, dans une étude de 1996, les auteurs précisent que la lésion a tendance à s'étendre le long du canal mandibulaire en cas de contact étroit avec ce dernier, car cela correspond à une zone de moindre résistance. Ils suggèrent alors de soulever le nerf, le libérer du tissu pathologique environnant et d'effectuer un curetage rigoureux du canal mandibulaire [83].

La gestion de la proximité avec le sinus maxillaire :

En cas de rapport avec le sinus maxillaire, et d'atteinte de ce dernier, certains auteurs préconisent de retirer la membrane sinusienne par une voie d'abord latérale (Caldwell-Luc), afin de diminuer le taux de récurrence.

La gestion du risque hémorragique :

Il faut prendre en compte le risque hémorragique lors des interventions chirurgicales sur GCCG. Le GCCG est une lésion très vascularisée comme dit précédemment dans les caractéristiques histologiques, proche du kyste osseux anévrismal. (Un cas dans la littérature rapporte que l'exérèse d'une récurrence de GCCG a montré les caractéristiques macroscopiques et microscopiques d'un kyste osseux anévrismal).

Ainsi, le granulome à cellules géantes doit être abordé avec prudence et un plan d'urgence doit être prêt en cas de saignement important : les produits sanguins et hémostatiques appropriés doivent être à disposition et préparés à l'avance. Quand le risque d'hémorragie est majeur, il est préférable d'avoir pris au préalable des dispositions comme l'auto-transfusion.

Le curetage simple, sans ostéotomie périphérique :

La plupart des rapports recommandent, et considèrent comme satisfaisant, le traitement de première intention d'un GCCG de forme agressive, ou non agressive, de la manière suivante : un curetage minutieux, complet, exhaustif et économe avec le moins de perte de fonction et de perturbation possible de la continuité osseuse. [140-36-83-153]

Mais il semblerait que ce curetage simple trouve son indication et soit justifié dans le cas de lésions de petit volume, à évolution lente, et dans les cas présentant un tableau clinique en faveur d'une lésion non agressive.

Dans ces cas-là, cette technique présente un faible taux de récurrence [92-142].

Le curetage avec ostéotomie périphérique et marges osseuses saines :

Le curetage avec marge osseuse saine est une méthode elle aussi considérée comme satisfaisante dans le traitement des GCCG, et est souvent conservatrice des structures osseuses, limitant la perte de fonction post-opératoire, qui reste alors satisfaisante. [107-140-36]

Il n'existe pas de recommandations spécifiques, basées sur des études à haut niveau de preuve, permettant d'orienter et d'organiser le protocole de la prise en charge en faveur d'un curetage simple ou avec marge osseuse périphérique.

Ce qu'il est possible d'en déduire est que, dans les cas où la lésion est de taille moyenne, voire de grande taille, d'évolution rapide, et/ou que le cas est évocateur d'une forme agressive, il est préférable de s'orienter vers un curetage avec ostéotomie périphérique pour assurer une marge saine d'emblée, en première intention, afin de prévenir une récurrence.

Dans le cas contraire ou en cas de doute, la réalisation d'une marge saine ne pourra être effectuée que secondairement en cas de récurrence, et le curetage simple en première intention, afin d'être au maximum conservateur.

De plus, le modèle de croissance du GCCG se caractérise par une résorption irrégulière du cortex, donnant à la radiographie une impression de multilocularité cloisonnée. Ainsi, en l'absence d'une bordure radiologique définie, il est difficile d'identifier une ligne de résection appropriée pour une approche en bloc, et la chirurgie qui en résulte peut être inadéquate (trop étendue ou pas assez, sacrifiant potentiellement de l'os non impliqué). Certains auteurs préfèrent donc l'ostéotomie périphérique à la résection en bloc car cela permet une exérèse fiable, tout en conservant de façon plus sûre l'os non impliqué. [11]

Le protocole de cette technique est le suivant : après une exposition complète des tissus mous, la tumeur est isolée et retirée. L'observation directe est ensuite possible et l'os est retiré (à l'aide d'un instrument rotatif) jusqu'à un point situé 2 à 3 mm, voir jusqu'à 5mm, au-delà de l'étendue cliniquement évidente du tissu pathologique [11]. Les résultats obtenus avec ce protocole sont bons, car sur 18 GCCG agressifs, seulement une seule récurrence a eu lieu (6%) sur une période de suivi allant de 1 à 9 ans (4 ans en moyenne). La résection en bloc :

La résection en monobloc en passant à distance de la lésion est également une méthode pratiquée et recommandée par plusieurs auteurs. Dans certains cas pour éviter les risques de récurrence, surtout sur des lésions déjà étendues [26-83-153], ou pour traiter les cas de récurrences.

Mais cela implique, lors de la présence de lésions multiples ou étendues, d'avoir recours à une reconstruction par greffe osseuse ou par lambeau libre.

Ces reconstructions osseuses sont souvent extensives, chronophages, onéreuses, et psychologiquement éprouvantes pour le patient [86].

Il est suggéré que le taux de récurrence plus élevé en cas de lésion agressive pourrait s'expliquer en raison de l'ablation incomplète de la lésion, d'où l'intérêt de réaliser des marges osseuses importantes [126].

En effet, pour une lésion agressive qui présente une croissance rapide, la résection en bloc, suivie de la reconstruction de la zone touchée, est considérée comme l'approche la plus appropriée [149].

Lorsqu'une résection large ou en monobloc est pratiquée, elle s'accompagne d'un délabrement important, il y a souvent des pertes dentaires et des germes, avec des conséquences sur le développement et la croissance des maxillaires, ainsi que sur la dentition. Des techniques existent pour essayer de préserver au maximum certaines zones anatomiques stratégiques pour assurer une réhabilitation correcte, entre autre par la conservation du bord basilaire de la mandibule ainsi que du ramus. Mais il n'existe pas de protocoles développés applicables à chaque cas de figure en ce qui concerne cette lésion.

De plus, le curetage important au niveau des os de la face peut être lourd de conséquences et peut altérer la croissance de la face et des dents [100-153], et la décision de traitement se fait après évaluation des bénéfices-risques.

L'invasion des tissus mous et l'extension à la base du crâne, ou dans d'autres structures, n'a pas été observée comme étant une caractéristique comportementale des GCCG. Par conséquent la récurrence de cette lésion n'est pas associée à des conséquences graves comme cela peut être observé avec la récurrence des tumeurs agressives telles que l'améloblastome, ou le carcinome épidermoïde [36-83]. Ainsi, la résection en bloc n'est pas systématiquement recommandée comme traitement initial de choix même pour un GCCG localement agressif avec un risque élevé de récurrence.

Malgré tout, la résection en bloc offre la plus grande certitude de guérison et le plus faible taux de récurrence bien que la morbidité soit élevée [92].

Par exemple, une étude de Tosco et coll. rapporte l'expérience de la résection en bloc de 18 GCCG étendus qui n'avaient pas été auparavant traités médicalement. Une reconstruction osseuse immédiate a été réalisée pour tous les cas. Après la guérison complète de la greffe, la réhabilitation a été réalisée, et a permis d'obtenir d'excellents résultats fonctionnels et esthétiques. [140]

Plus de recherche serait utile pour permettre de détecter préalablement les lésions qui ne répondent pas au traitement médical, et qui justifieraient dès le départ l'adoption d'un traitement chirurgical aussi agressif.

Il semblerait que cela se justifie pour des cas de formes agressives chez des sujets jeunes, déjà très étendues, à croissance rapide, et sur des patients dont la prise en charge chirurgicale est complexe, chez qui une deuxième intervention serait à craindre. [20-74]

La reconstruction osseuse :

Si elle s'avère nécessaire, elle peut être pratiquée dans le même temps opératoire que celui de l'exérèse de la lésion, ou dans un second temps.

Quand une plaque corticale suffisante est présente après l'ostéotomie périphérique, la fermeture primaire est alors possible ou facilitée. Si les tissus mous et le périoste sont préservés, et seulement le composant osseux retiré, il est alors possible de reconstruire le défaut chirurgical avec une greffe d'os autogène. En faisant cela, la continuité osseuse est maintenue et la réhabilitation future est facilitée. [140]

En revanche, si le cortex est très mince, ou en cas de discontinuité corticale, une fixation maxillo-mandibulaire, associé ou non à une greffe osseuse autologue immédiate, peuvent être nécessaires. Dans certains cas mais rarement, une résection segmentaire peut être indiquée.

En cas de greffe osseuse immédiate suite à une exérèse de grande étendue, si cette dernière est en excès, des modifications des contours osseux peuvent persister et nécessiter une ostéoplastie secondaire, pour corriger une éventuelle proéminence visible en exo-buccal.

Lorsqu'il y a une nécessité de reconstruction par greffon osseux ou par lambeau libre, ce qui est souvent le cas lors de l'utilisation de la technique de résection en bloc : l'os autogène est le plus souvent utilisé :

- les lambeaux sont généralement des lambeaux fibulaires, mais il y a aussi possibilité d'utiliser des lambeaux scapulaires ou temporaux [27-105-111]. Et également le tibia, les côtes, et la calvaria peuvent servir de site donneur [143],
- les greffons osseux, quant à eux, proviennent de la crête iliaque le plus souvent [140-63].

La technique de la résection en bloc suivie d'une reconstruction par une greffe osseuse autologue est alors très peu décrite [29-140] (avant les années 2000).

De nouvelles techniques en développement sont testées pour éviter d'avoir recours à un prélèvement osseux autogène et créer une morbidité du site donneur, dans les reconstructions mandibulaires. Cela inclus ([30-147]) :

- l'ostéogénèse par distraction,
- l'ingénierie tissulaire et les endoprothèses nodulaires.

L'ostéogénèse par distraction est une technique réalisée en cas de résorption verticale ou d'une résection marginale du volume osseux, afin de permettre

secondairement la pose d'implants dentaires. Cette technique a l'avantage d'offrir une très bonne qualité de l'os néoformé, ce qui est intéressant afin d'optimiser l'ostéo-intégration implantaire [63].

De plus, c'est une technique chirurgicale adaptée et fiable pour la reconstruction secondaire des déficiences osseuses. Elle est souvent utilisée dans la littérature à la suite d'un traitement primaire par reconstruction osseuse dans les défauts de grande étendue, quand ce dernier n'a pas permis la restauration d'une hauteur osseuse satisfaisante, notamment pour une future réhabilitation implantaire [86]. Cependant, il est préconisé de ne pas la réaliser comme premier traitement dans les cas de défauts importants des maxillaires. Mais elle est adaptée à la réhabilitation des défauts osseux obtenus après exérèse de GCCG, selon les conclusions de Marcio de Moraes et coll., dans leur rapport de cas de 2009 [86].

Selon une série de cas publiée en 2013, l'ostéogénèse par distraction est une technique intéressante dans la restauration de la hauteur osseuse alvéolaire dans les défauts déjà traités par greffe osseuse autogène de fibula, à la mandibule. Cette technique présente un risque mineur d'infection associé à la tige du distracteur, ce qui ne compromet pas la régénération osseuse. Cela permet d'accéder à une réhabilitation implantaire qui permet de bons résultats esthétiques, fonctionnels et occlusaux [21].

La greffe de fibula est une autre technique fréquemment utilisée et qui a fait ses preuves (décrite pour la première fois par Hidalgo en 1989 [139]). Elle permet d'assurer la continuité mandibulaire et la redéfinition de ses contours [75]. Lorsqu'une réhabilitation implantaire est envisagée, la survie des implants dentaires posés sur des greffes de fibula présente de bons résultats, allant de 79,9% de survie à 10 ans [135] jusqu'à 98,6% de survie à 8 ans [22], pour une taille moyenne de 10-13mm (7 à 15mm) [135]. La hauteur osseuse moyenne obtenue avec cette technique de greffe est de 10mm environ [64].

Souvent la greffe osseuse autogène est choisie car elle est le « gold standard », et les défauts ostéo-muqueux sont souvent trop importants pour rentrer dans les indications de la régénération osseuse guidée (ROG). Le problème est qu'elle présente une résorption osseuse souvent non négligeable, et il est souvent nécessaire de réaliser secondairement une autre régénération osseuse, comme une ostéogénèse par distraction, pour retrouver de la hauteur et favoriser la réhabilitation prothétique [86]. La combinaison d'une greffe osseuse autogène cortico-spongieuse, suivie d'une éventuelle ostéogénèse par distraction quelques mois plus tard, présente de bons résultats pour la reconstruction des défauts, même sévères, du maxillaire comme de la mandibule [115-74]. Cette technique est déjà suffisamment rapportée dans la littérature avec de bons résultats, mais elle nécessite encore des preuves de résultat à long terme pour démontrer sa fiabilité et pouvoir la proposer comme un protocole standardisé.

La prise en compte de la différence, selon le sexe, d'achèvement de la croissance (mandibulaire surtout) est importante car elle peut influencer la chronologie du plan de traitement. Ainsi les femmes finissent cette croissance vers 14-15 ans, alors que chez les hommes la fin de la croissance ne peut avoir lieu que vers 18 ans [99].

Les restaurations céramiques implanto-portée avec une base métal sont les restaurations de choix pour la réhabilitation des mandibules réséquées. Mais parfois les prothèses partielles amovibles, implanto-stabilisées ou non, sont une meilleure alternative [22].

Conclusion sur les traitements

Le curetage simple ou la résection avec marge osseuse périphérique sont les traitements les plus indiqués en première intention dans les cas présentant un tableau de forme non agressive [140].

Mais leur utilisation est suggérée également dans les cas de forme agressive débutante de petite ou moyenne taille ne mettant pas en péril le pronostic des structures adjacentes indispensables à préserver. [36-140-11-149-102]

La résection en bloc offre le taux de récurrence le plus bas, cependant il n'y a que quelques rapports de cas qui décrivent l'utilisation de cette technique suivie d'une reconstruction avec une greffe d'os autogène. Ce traitement n'est donc pas régi à l'heure actuelle. [140]

Bien que les traitements non-chirurgicaux aient été décrits, et leurs bienfaits pris en considération, la chirurgie est toujours le traitement traditionnel le plus reconnu. Cependant dans la littérature tous les auteurs ne sont pas d'accord sur le type de chirurgie à réaliser. [140]

Comme ces lésions surviennent généralement sur des patients jeunes, le traitement chirurgical peut nécessiter des extractions et engendrer des séquelles. D'où l'intérêt que ce dernier soit complété d'un traitement médicamenteux. Mais à lui seul le traitement médical est imprévisible, il n'y a pas de preuve de son efficacité, et il n'est donc pas recommandé de le pratiquer seul. Leur principal intérêt à l'heure actuelle est que, mis en place en amont du traitement chirurgical, il permet parfois de diminuer la taille des lésions de gros volumes, ce qui peut éviter d'avoir recours à des chirurgies reconstructrices secondaires parfois très lourdes pour le patient. C'est le même principe que pour une marsupialisation mais avec un traitement médical. [132]

Il est également important de supprimer tous les facteurs étiologiques potentiels afin d'assurer la pérennité du traitement (hygiène, facteurs irritatifs et traumatiques, etc...) [31].

2.6 Pronostic

2.6.1 Sans traitements, histoire naturelle

C'est une lésion qui est considérée comme non réparatrice, c'est-à-dire qui détruit et se développe en l'absence de traitement. Ce qui justifie une prise en charge interventionnelle. L'évolution peut aller jusqu'à la fracture pathologique.

En ce qui concerne la guérison spontanée, une régression spontanée et une guérison complète sont survenues chez un patient après une biopsie incisionnelle. Aucune régression spontanée d'un granulome à cellules géantes n'avait été signalée avant l'année 1988. Il est possible que tout le tissu pathologique ait été contenu dans l'échantillon de biopsie ce qui expliquerait cette guérison. Ce serait une explication acceptable malgré l'intervention chirurgicale limitée, réalisée pour la biopsie. Peut-être qu'il s'agissait dans ce cas d'un granulome périphérique à cellules géantes, qui est la même lésion (origine inflammatoire) mais se développant initialement au dépend des tissus mous, et progressant vers l'os, qui a pu être totalement excisée lors de la biopsie. Mais ce cas reste exceptionnel et ne doit pas être considéré comme une généralité, d'autant plus qu'il y a quand même eu une intervention. [36]

Il n'est pas suggéré que l'abstention thérapeutique soit une méthode de choix dans la prise en charge des GCCG. En l'absence d'intervention la lésion a normalement tendance à évoluer. [26]

Malgré tout, il n'y a jamais eu de cas rapportés de transformation tumorale ou de métastase de GCCG. [83]

Bien que bénin, il peut être localement destructeur. Au départ (dans les années 1950), la communauté scientifique pensait que ces lésions des maxillaires étaient simplement des lésions réparatrices et qu'elles se résoudraient spontanément [13-115]

2.6.2 Avec traitement

Dans le cas des traitements chirurgicaux ou médicaux-chirurgicaux : le pronostic est bon et le risque d'évolution cancéreuse et de métastase est inexistant [83] (les seules métastases évoquées sont au sein du même maxillaire (mandibule ou maxillaire) et ce constat a été utilisé comme hypothèse pour expliquer le développement des lésions multiples, en dehors d'un cadre syndromique [83]). Certains cas sont rapportés de transformation en ostéosarcome ou en fibrosarcome mais sont extrêmement rares [138]. Des métastases ont pu être aussi observées mais il s'agirait de celles issues d'une GCT qui se serait développées dans les maxillaires, et qui elle a ce potentiel [125].

Les études précédentes ont rapporté des taux de récurrence de GCCG des mâchoires entre 11 % et 35% [149].

Cette estimation énoncée par Whitaker et coll. en 1993 se base sur des résultats d'études antérieures [26-6], mais les études suivantes ont trouvé des résultats similaires et ont repris cette tranche, et cette moyenne était toujours d'actualité en 2006 [107-66] et en 2015 [47].

Par exemple : Rawashdeh et coll. dans leur étude rétrospective sur 12 patients âgés de 9 à 41 ans, traités chirurgicalement et suivis sur une période de 2 à 9 ans, ont constaté un taux de récurrence de 16,6 % [107].

Whitaker et Waldron en 1993 dans leur étude prospective sur 47 patients atteints de GCCG avec recueil des informations cliniques, histologiques et radiologiques sur une moyenne de 48 mois (allant de 1 à 240 mois) ont constaté un taux global de récurrence de 16% [149]. L'exclusion de l'hyperparathyroïdie n'est pas précisée cependant.

Sur la base d'études antérieures, B. Kruse-Lösler et coll. l'ont estimé en 2006 entre 13 et 49% sur la base de ces études antérieures [66], obtenant eux même 11,5%.

Tosco et coll. en 2009 entre 16 et 49% mais ils se sont basés sur ces mêmes études antérieures [140].

Une étude sur la population néerlandaise a obtenu 26,3% [68].

En 2007 De Lange et coll. l'estiment entre 11 et 49% sur la base de 8 études antérieures [69], obtenant eux même 37,5% de récurrence pour les formes présumées agressives et 23,4% pour les formes présumées non-agressives.

Minic et Stajcic l'estiment eux entre 13 et 22% [4-41-83], trouvant eux même dans leur étude 16,6%.

Cependant il faut être vigilant sur le fait que la tranche aille jusqu'à 35% ou plus : c'est Chuong et coll. qui ont trouvé ces résultats mais leur étude a été critiquée sur un point : ils n'ont pas exclu les tumeurs brunes de l'hyperparathyroïdie (classées alors comme tumeurs à cellules géantes non agressives) ce qui a pu fausser les résultats. La tranche exacte serait en réalité légèrement inférieure et serait plutôt entre 15 et 25% comme l'ont annoncé Andersen et coll. et Ficarra et coll. [4-41-83] ou encore Smith et coll. [126], qui ont trouvé entre 13 à 22%.

Whitaker et Waldron, 1993 :

Cette moyenne (entre 11 et 35%) reprise par Whitaker se base sur 6 rapports d'étude. Deux ne présentent pas le nombre de patients ni la période de suivi [146-4]. Mais quatre d'entre eux rapportent ces résultats sur la base du suivi de 111 patients présentant des GCCG sur une période de 30 à 118 mois. [6-26-36]

Dans ces études, une moyenne, en termes de délai, a été constatée entre le diagnostic, le traitement initial, et le traitement de récurrence. C'est-à-dire en moyenne sur l'ensemble de la prise en charge. Elle est de 21 mois.

Il a également été mis en évidence que très peu de récurrences sont observées après 2 ans de traitement initial [149].

Whitaker et coll. se sont basés sur cette déclaration pour la construction de leur propre étude. En effet, cette moyenne pertinente d'un suivi d'au minimum 2 ans pour

s'assurer de l'absence d'incidence d'une potentielle récurrence est un premier repère important dans l'histoire de la prise en charge des GCCG. Les études suivantes se sont basées sur cette déclaration et en ont fait une recommandation. Et leurs propres résultats l'ont souvent appuyée en allant dans ce sens. (Comme par exemple Pedro Infante Cossío et coll. en 2007 [29]).

Aussi et pour aller dans ce sens, Minic et Stajcic dans leur étude de 1996 proposent de suivre les cas présentant un potentiel récidivant important (perforation corticale mise en évidence) après traitement chirurgical de façon bi-mensuelle pendant les 6 premiers mois, puis tous les 6 mois pendant 3 ans [83]. Ce qui est cohérent avec les recommandations avancées par Whitaker et coll..

Les facteurs liés à un risque de récurrence important sont :

- l'activité clinique des lésions :
 - les récurrences se produisent beaucoup plus dans les cas de formes agressives. La plupart des travaux sur les GCCG jusqu'à aujourd'hui l'ont constaté [26-69-36],

en considérant les travaux menés par Chuong et coll. et Ficarra et coll. respectivement en 1986 et 1987, qui ont séparés les formes agressives des formes non agressives : 72% des patients avec une forme agressive présumée ont présenté une récurrence (une à quatre), alors que seulement 3% des patients avec une forme non agressive présumée ont présenté une récurrence [140-66-26-41-149] (Ces résultats se basent sur la combinaison des deux études et il faut noter que l'étude de Chuong et coll. ne comprenait pas de patients adultes, or elle représentait 35% de la totalité des patients dont sont extrapolés les résultats, ce qui pourrait comporter un biais car les patients jeunes sont plus sujets à développer des récurrences). Dans une étude de Lange et coll., les formes agressives ont un taux de récurrence supérieur aux formes non agressives (37,5 % contre 23,4%) [70].
- l'âge :
 - les patients jeunes sont beaucoup plus sujets à présenter une récurrence de la lésion après traitement. En effet la littérature suggère que l'âge est un facteur prédisposant dans la fréquence des récurrences des GCCG. Les patients jeunes auront aussi plus tendance à développer des formes agressives. Souvent cela concerne les patients dans la première et deuxième décennie et le risque décroît à partir de 25 ans environ [26-149-36-6].

- la perforation de l'os cortical :
 - la présence d'une perforation de l'os cortical est un facteur important comme signe pronostic prédisposant au développement d'une récurrence [83]. Cela orientera également vers une forme agressive.
- la taille de la tumeur :
 - initialement la taille de la lésion initiale a été soupçonnée d'être un facteur de probabilité de récurrence. Mais Auclair et coll. n'ont pas trouvé de différence de taille entre des lésions ayant récidivé et d'autres ou cela n'a pas été le cas [6].
 - puis des études ont suggéré que la taille relative des cellules géantes et la surface fractionnelle qu'elles occupent au sein de la lésion permettrait d'identifier les tumeurs comme étant à comportement agressif et donc plus récidivantes [36-152].
 - plus tard en 1996 et 2006 il a été mis en évidence un faible taux de récurrence sur les lésions localisées alors que les lésions étendues ou de grandes tailles seront beaucoup plus sujettes à récurrence. [83-66] ,
 - dans une étude rétrospective de 2006 sur 26 patients différenciés sur le comportement agressif ou non de leur lésion, les lésions de grande taille de plus de 5 cm n'ont été retrouvées que dans le groupe des lésions agressives et il a été conclu qu'il s'agissait d'un critère statistiquement significatif ($p < 0,5$). [66] (les lésions non agressives ayant un diamètre moyen de 3cm). Or il est connu que le caractère agressif est lié au risque de récurrence.

Une étude en 1996, celle de Minic et Stajcic, a souligné l'importance de la présence de perforations corticales confirmées histologiquement pour prédire la récurrence [83], et deux études 10 ans plus tôt avaient déjà soupçonné ce critère d'être en lien avec les formes agressives [26-41]. Dans l'étude de Minic et Stajcic de 1996, tous les cas récidivants étaient associés à une perforation corticale (identifiée par la clinique, la radiologie ou l'histologie), et cela suggère une forte relation entre taux de récurrence et perforation de la corticale osseuse. Le problème est que les perforations ne sont pas toujours identifiables cliniquement ou radiographiquement (4 cas seulement sur 7 dans leur étude étaient identifiables à la radiographie). La confirmation histologique est alors souvent nécessaire et doit être préconisée.

Selon eux, la perforation corticale confirmée histologiquement est le facteur le plus important à prendre en considération, et donc le plus fiable, pour prédire le risque de récurrence des GCCG.

C'est surtout le cas à la mandibule, où la plaque corticale est épaisse et des zones microscopiques de perforation corticale peuvent être démontrées histologiquement. Dans le maxillaire, les plaques corticales sont minces et plus susceptibles d'être envahies

par la lésion [36]. Donc au maxillaire, les perforations des corticales peuvent être facilement confirmée cliniquement, là où lésion perce la plaque corticale et apparaît en intra-buccal sous forme de tuméfaction érythémateuse, ou également sous forme de tuméfaction à la radiographie. [83]

Selon l'analyse de Kruse-lösler et coll., les critères cliniques et la tendance à la récurrence sont valables pour permettre une différenciation entre formes agressives et non agressives [66]. Les études précédentes ont estimé comme peu fiable la possibilité de faire cette différenciation sur la base de données histologiques et immunophénotypiques (c'est-à-dire la cellularité stromale, la vascularisation, le degré d'hémorragie, le taux de mitoses, ainsi que la taille, la forme, le nombre et la distribution des cellules géantes) [66-83-26-41].

Mais dans leur analyse, Kruse-losler et coll. ont montré qu'un nombre élevé de cellules géantes, une activité mitotique importante, et une proportion de surface occupée par les cellules géantes importantes (« surface fractionnelle »), sont des critères qui se sont avérés avoir une valeur statistiquement significative pour déterminer la variante d'un GCCG. Elle permettrait alors une prédiction du pronostic individuel des patients atteints de GCCG, en détectant les formes agressives, par une combinaison de paramètres cliniques et une analyse histo-morphométrique (réalisée par observation sur microscope avec lumière conventionnelle à fort grossissement x400) [66].

Selon Kruse-Losler et coll., le paramètre clinique le plus fiable comme indicateur du pronostic est la taille de la tumeur. [66]

Bien sûr, l'étude étant rétrospective sur un petit nombre de patients (26 sur 23 ans) il faudrait, pour l'amélioration et la confirmation des méthodes diagnostiques, réaliser des études contrôlées permettant d'obtenir des résultats à haut niveau de preuve et sur une population importante, et les auteurs en ont conscience dans leur discussion.

Whitaker et coll. [149] dans leur étude n'ont pas cherché à mettre en évidence une relation entre taille de la tumeur et récurrence, mais ont eu l'impression que les lésions de 3 cm de diamètre ou plus étaient plus susceptibles de récidiver que les lésions plus petites (Mais Kruse-Losler et coll. ont observé 3cm de diamètre pour les lésions non agressives donc ces constatations sont à prendre avec précaution [66]).

Pour finir, tous ces résultats vont dans le sens des travaux de Chuong et coll. et Ficarra et coll. (respectivement en 1986 et 1987) qui ont mis en évidence une importante corrélation entre la forme clinique présumée de GCCG, et l'incidence des récurrences [26-41]. Whitaker et coll. ont tenté en 1993 de corroborer ces résultats mais un manque d'informations de suivi ne leur a pas permis de le faire.

Il faut bien noter que tous les facteurs sont en inter-relation, notamment autour de la notion d'agressivité de la lésion. Un seul des paramètres (hors agressivité) ne va pas être suffisant pour prédire avec fiabilité l'évolution de la lésion, selon les connaissances actuelles. Il faut la combinaison de plusieurs d'entre eux pour la probabilité de prédiction soit élevée. De plus, la présence de plusieurs facteurs, en plus de faire

présumer un haut risque de récurrence, va orienter le diagnostic vers celui d'une forme agressive et va faire augmenter encore plus la présomption d'une probable récurrence.

Comme dit précédemment, l'invasion des tissus mous et l'extension à la base du crâne ou dans d'autres structures n'est pas une caractéristique comportementale des GCCG. La récurrence n'est pas associée à des conséquences graves comme pour d'autres tumeurs malignes. [140]

Le pronostic de cette lésion est donc multifactoriel. Lors de sa prise en charge, il faut avoir une approche globale et prendre en compte tous les facteurs de risque qui pourraient présager d'une récurrence. Il faut avoir un intérêt particulier pour l'activité clinique des lésions. Tous ces paramètres sont à mettre en balance pour tenter de prédire le schéma d'évolution de la lésion.

3) Réhabilitation des sites atteints de granulome central à cellules géantes

La possibilité de réhabilitation implantaire chez les patients ayant été atteint d'un GCCG, et plus précisément sur les sites touchés par cette tumeur bénigne, est peu connue.

Est-il pertinent et possible de réaliser une réhabilitation implantaire, et accessoirement une reconstruction osseuse si nécessaire ? Et dans ce cas, au bout de combien de temps après la rémission présumée de la lésion est-il possible de la réaliser ?

Pour cela, le travail a consisté à rechercher dans la littérature les articles qui relataient des cas cliniques de cette situation.

La sélection de ces articles est issue d'une revue systématique de la littérature visant à sélectionner les articles relatant la pose d'implants dentaires suite au traitement d'un GCCG, et leur suivi, sur une période de 20 ans allant de 1999 à 2019. Le but étant d'essayer d'en tirer des conclusions sur le protocole de réhabilitation implantaire de ces patients ainsi qu'évaluer la stabilité à long terme des réhabilitations implanto-portées chez ces mêmes patients.

La revue systématique de la littérature a été réalisée en adaptant le principe PICO (Patient Intervention Comparaison et Outcome (Résultat)). Le principe Comparaison a été exclu car il était non pertinent dans ce cas (car absence de références à l'heure actuelle sur ce sujet).

La population a été définie comme : tout patient sur lequel une lésion GCCG a été diagnostiquée, apte à recevoir un implant.

L'intervention recherchée a été : pose d'un implant dans une zone préalablement atteinte par un GCCG.

Les résultats attendus étaient : ostéointégration de l'implant, survie de l'implant, récurrence de la lésion.

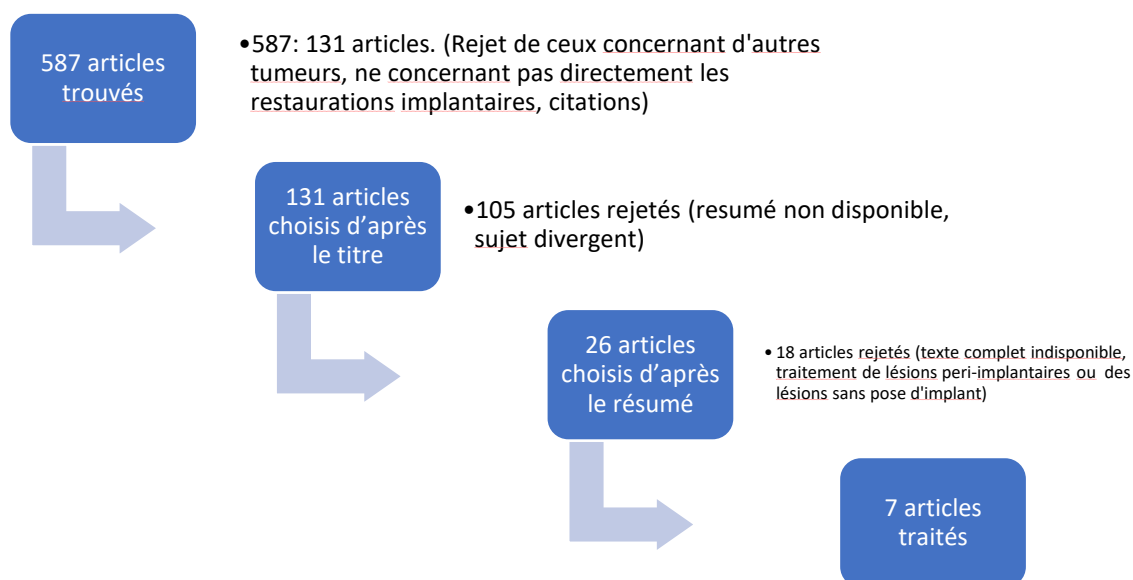


Figure 1: Protocole de sélection des articles

Sept articles ont été issus de la recherche, tous des rapports de cas, sur le diagnostic, la prise en charge, le traitement puis la réhabilitation prothétique par implants dentaire de patients atteints de GCCG [140-92-115-29-74-153-20].

Dans ce travail, le protocole implantaire a été également étudié, à savoir : le délai entre l'exérèse de la lésion et la chirurgie implantaire, la médication utilisée en préalable ou en complément lors de l'exérèse ou de la chirurgie implantaire, la technique chirurgicale utilisée. Accessoirement le type de restauration prothétique mise en place.

L'objectif étant d'essayer de tirer des conclusions sur le risque de récurrence à la suite d'une réhabilitation implantaire (et accessoirement des éventuelles reconstructions osseuses qui y sont associées) chez un patient préalablement traité pour un GCCG, et de corroborer ou infirmer les résultats déjà rapportés dans la littérature.

Pour cela, une synthèse de ces articles, axée sur le protocole et la chronologie de traitement appliquée, en fonction du tableau clinique de la lésion, a été réalisée, en considérant dans un premier temps la reconstruction osseuse, puis dans un deuxième temps la réhabilitation implantaire. Les délais d'apparition de récurrence, quand cela est arrivé, ont également été étudiés.

Les étapes importantes du protocole ayant pu avoir un rapport théorique, direct ou indirect, avec l'apparition d'une récurrence, ont été analysées en comparaison avec les facteurs étiologiques, et les facteurs de risques de récurrence de la lésion décrits dans la première partie, de façon synthétique, afin de discuter des différentes interrelations qui ont pu influencer l'évolution du traitement.

Le suivi mis en place a aussi été étudié.

3.1 Reconstruction osseuse et récurrence

Dans la majorité des cas, le diagnostic de GCCG s'est fait sur la base de critères cliniques, radiologiques, et anatomo-pathologiques [153-140]. Dans trois des articles (correspondant à 20 cas sur 24) l'élimination du diagnostic différentiel avec la tumeur brune de l'hyperparathyroïdie est précisé, et a été fait par des dosages sériques préalables [140-92-29]. Aucune analyse histomorphométrique n'a été réalisée pour tenter de déterminer la forme clinique de la lésion.

La réalisation de biopsies incisionnelles a souvent été réalisée pour confirmer le diagnostic de GCCG avant exérèse, et cela ne semble pas avoir nuit au succès du traitement. [74]

L'âge initial des patients était globalement jeune. Deux filles de 9 ans [20-153], un garçon de 12 ans [74], une femme de 20 ans [92], un homme de 24 ans [115], et une femme de 48 ans [29], sont retrouvés. L'échantillon de l'étude de Tosco et coll. présente 15 femmes et 3 hommes, âgés de 7 à 80 ans [140].

Concernant la taille initiale des lésions, la majorité d'entre elles étaient de grande taille, supposant une forme agressive de la lésion avec un risque de récurrence plus élevé.

- Tosco et coll. : la taille des lésions n'est précisée que dans un cas (grande taille) mais le recours à une reconstruction osseuse a eu lieu à chaque fois, et une perte de la continuité osseuse a été obtenue dans 6 cas sur 18, suggérant que les lésions étaient de grande taille.
- Saxena et coll. : le diamètre était certainement supérieur à 5cm (tuméfaction de la dent 31 à 36) [115].
- Nogueira et coll. : grande taille (environ de la dent 44 à 36) [92]
- Infante-Cossio et coll. : tuméfaction allant de la canine à l'angle mandibulaire. 2x3 cm de diamètre avec des limites mal définies au sein du corps mandibulaire gauche [29]
- Chavis et coll. : non précisée mais supposée grande car entraînant une maxillectomie
- Yuzbasioglu et col. : non précisé mais supposée grande (dents 33 à 46 + exérèse de grande étendue)

- Lee et coll. : très grande taille, entraînant une résection en bloc, d'angle à angle mandibulaire.

Concernant la reconstruction osseuse, cette dernière est souvent réalisée dans le même temps chirurgical que celui de l'exérèse de la lésion, car cette dernière est souvent de grande taille. Lors de cette intervention, l'origine de l'os est autogène et provient d'une autre partie du corps que le maxillaire ou la mandibule (origine iliaque ou fibulaire généralement).

Dans une grande partie des cas, une deuxième intervention est réalisée plusieurs années après ou juste après la cicatrisation de la greffe initiale, afin de compenser la résorption osseuse de la greffe autogène, en vue d'une réhabilitation implantaire. Cette greffe se réalise la plupart du temps par la méthode de l'ostéogenèse par distraction. Mais cela a aussi été fait avec d'autres techniques de reconstruction osseuse.

Les différents types de greffes osseuses réalisées sont (premier ou deuxième temps confondus) :

- préservation alvéolaire avec de l'os déminéralisé (dont l'origine n'est pas précisée) [20],
- greffe d'os allogène, sans couverture par membrane, pour recouvrir des apex implantaires extrudés au niveau de la partie caudale d'une mandibule greffée [74],
- reconstruction immédiate avec de l'os autogène d'origine iliaque [115],
- une greffe osseuse d'os autogène (non précisé mais présumé par bloc osseux cortical ou cortico-spongieux, pas de régénération osseuse guidée (ROG) car souvent non indiquée en raison de la trop grande taille des défauts) [92],
- greffe osseuse d'os autogène prélevée sur ramus mandibulaire [92],
- greffe composite, composée d'os autogène particulière prélevé dans la branche montante mandibulaire, de verre bioactif, et de plasma riche en plaquettes (PRP) obtenu par centrifugation de sang veineux [29],
- ostéogenèse par distraction verticale de la crête osseuse (souvent mandibulaire), au niveau de l'os greffé [153-115].

Dans l'étude sur 18 patients de Tosco et coll. [140], la reconstruction osseuse s'est faite à chaque fois dans le même temps que l'exérèse, et il n'y a pas eu de reconstruction osseuse secondaire. Dans le rapport de cas de Infante-Cossio et coll.[29], il n'y a pas eu non plus de seconde reconstruction osseuse réalisée à la suite de la première.

Dans tous les autres cas [20-153-74-115-92], une deuxième intervention de reconstruction osseuse a eu lieu dans un second temps, après une première reconstruction.

Dans tous les cas cliniques, aucune récurrence n'a été observée à la suite d'une greffe osseuse. Toutes les greffes ont été suivies pendant une période de temps minimale de 2 ans, qu'un implant soit posé entre temps ou non.

Tous les cas ayant été traités chirurgicalement par la technique de la résection osseuse en bloc (marge osseuse d'au moins 5mm) n'ont présenté aucune récurrence [140-74-92-20-153], que la forme ait été initialement déterminée comme agressive ou non, ce qui peut être dû à l'efficacité de cette technique dans la prévention des récurrences [140]. Dans ces cas-là, les dents en rapport avec la lésion ont souvent été extraites [115], où ont bénéficié d'une résection apicale [140] avec ou sans traitement endodontique associé (réalisé soit dans le même temps opératoire, soit au préalable) et parfois aussi d'un débridement radiculaire associé [140]. Ceci afin de garantir le succès du curetage, permettre qu'il soit plus exhaustif, et prévenir les récurrences.

Scanner et IRM (imagerie par résonance magnétique) sont de examens qui sont fréquemment prescrits avant une intervention de résection en bloc, notamment chez les patients jeunes. [74]

Dans certains cas, une période courte (quelques mois à un an) juste suffisante pour la cicatrisation de la greffe a été attendue pour réaliser la seconde intervention de reconstruction osseuse ou de réhabilitation implantaire. Dans d'autres cas, une période supérieure ou égale à 2 ans a été attendue [29]. Cela ne semble pas avoir eu d'influence sur une récurrence imputable à la reconstruction osseuse.

Lors des périodes de temporisation, une prothèse amovible ou implanto-stabilisée a été réalisée, cela ne semble pas non plus avoir influencé le risque de récurrence imputable à une reconstruction osseuse. D'autres part chez les patients jeunes, les prothèses provisoires se sont avérées indispensables pour assurer la fonction, l'esthétique et guider la croissance.

Un traitement médicamenteux a parfois été mis en place [92-153]. Dans tous les cas où cela a été fait, il a été inefficace. Son influence dans l'absence de récurrence est probablement nulle, et sa mise en place ne paraît pas augmenter le risque de récurrence lié à une reconstruction osseuse.

Le choix de sacrifier ou non les NAI n'a théoriquement pas d'influence sur une absence de récurrence potentielle puisque la lésion n'a pas tendance à se développer autour des troncs nerveux [39]. Dans certains cas il a été conservé, dans d'autres sacrifié [140].

Parfois, quand la lésion atteignait le plancher du sinus, ce dernier était enlevé avec la lésion [140], éliminant ainsi la membrane comme cela est recommandé par certains auteurs. Le périoste a, dans certains cas, été sacrifié au minimum, améliorant le pronostic des reconstructions osseuses [140-92].

Un seul cas a présenté une vraie récurrence à un an après l'exérèse décelée à la panoramique (mise en évidence par une radioclarité mal définie de 1cm de diamètre au panoramique), mais lors de l'exérèse, aucune reconstruction osseuse n'avait été réalisée. Elle s'est manifestée rapidement : à 12 mois [29].

L'étude de Tosco et coll. [140] avait pour objectif d'évaluer les récurrences chez les patients traités par chirurgie uniquement (les patients ayant déjà eu un traitement médical ont été exclus, ce qui permet d'éviter un biais de confusion dus à un traitement médico-chirurgical), avec la technique de la résection en bloc uniquement, et de comparer les résultats avec ceux concernant le traitement médical dans la littérature. Un des objectifs secondaires était d'évaluer l'impact de la technique invasive en bloc sur les possibilités de reconstruction. Dans cet article, toutes les reconstructions se sont faites dans le même temps que l'exérèse. Aucune récurrence n'a été observée, que ce soit à la suite de l'exérèse qui s'est suivie de la reconstruction, ou à la suite de la réhabilitation implantaire. Les cas étudiés présentaient uniquement des lésions uniques (aucune lésion multiple), certaines étaient de grande taille.

Dans tous les rapports de cas étudiés, une reconstruction osseuse à la suite du traitement chirurgical d'un GCCG, qu'elle soit réalisée dans le même temps opératoire que celui de l'exérèse de la lésion, dans un second temps, ou dans un premier et un second temps, ne semble pas avoir d'influence sur la récurrence de la lésion. Car aucune récurrence n'a été observée à la suite d'une reconstruction osseuse, et toutes les greffes ont été suivies pendant au moins 2 ans (sauf une greffe complémentaire sur un os iliaque préalablement greffé, suivi jusqu'à 14 mois [74]).

Il faut noter que dans la majorité des cas, la technique chirurgicale utilisée a été la résection en bloc, or elle est celle qui assure le moins de risque de récurrence, bien qu'ayant une forte comorbidité.

Dans le seul cas ayant présenté une récurrence après curetage de la lésion [29] (sans reconstruction osseuse associée), la technique utilisée a été le curetage avec réalisation de marges osseuses périphériques. La voie d'abord était alors rétro-molaire, ce qui a pu entraîner une difficulté d'accès et un curetage non exhaustif de la lésion. Cependant cette dernière avait un tableau clinique en faveur d'une forme agressive bien que la patiente soit en dehors de la tranche d'âge la plus à risque de récurrence (48 ans).

3.2 Réhabilitation implantaire et récurrence

L'objectif de ce travail est de savoir si la pose d'implant dentaire peut provoquer la récurrence de GCCG, ou si cela peut provoquer une nouvelle lésion.

Aucun des cas suivis (24 cas en tout, répartis sur les 7 articles) n'a présenté de récurrence après la pose d'un implant.

Dans le cas ayant présenté une récurrence, cette dernière a eu lieu rapidement suite à l'exérèse de la lésion, et il n'y avait pas eu de reconstruction osseuse [29], ni de pose d'implant.

La pose des implants s'est faite soit rapidement après la reconstruction osseuse (4 mois [140]), soit plusieurs mois à plusieurs années plus tard (2 ans [29]).

Lorsqu'il y a eu une reconstruction osseuse secondaire suite à la reconstruction effectuée le jour de l'exérèse de la lésion, la pose des implants s'est faite rapidement après : quelques mois, le temps de la cicatrisation de la greffe [153-115-92].

Le protocole d'exérèse suivi d'une reconstruction dans le même temps opératoire avec de l'os autogène d'origine iliaque ou fibulaire est souvent appliqué aux patients jeunes présentant des lésions de grande taille. Un point intéressant à relever est que dans ces cas-là, l'os autogène dans lequel sont mis en place les implants a pour origine la crête iliaque, ou un os autre que maxillo-mandibulaire. Or les GCCG touchent quasi exclusivement les maxillaires. Peut-être que le risque de déclencher une récurrence ou une nouvelle lésion à la suite de la pose d'un implant dans ces cas-là est diminué en conséquence. Cependant, à la suite de ces greffes autogènes d'origine iliaque, une forte résorption apparaît dans la majorité des cas si la période de temporisation avant la réhabilitation implantaire est longue, et une ostéogenèse par distraction est alors souvent réalisée, provoquant la formation d'un nouvel os, ou alors un os autogène pouvant avoir pour origine le maxillaire ou la mandibule est utilisé. Des études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer l'influence de ces apports osseux autogènes, autre que maxillo-mandibulaire, sur l'amélioration des chances de succès.

Une bonne conception de la prothèse est un facteur déterminant pour éviter l'apparition d'une nouvelle lésion, car la littérature fournit un certain nombre de rapports de cas d'apparition de granulome à cellules géantes dans sa forme périphérique autour d'implants dentaire [16-25].

En effet, il est connu qu'un facteur irritatif comme la pose d'un implant dentaire peut être à l'origine de l'apparition d'un phénomène inflammatoire réactionnel de la gencive, comme un granulome pyogénique, mais aussi d'un granulome périphérique à cellules géantes (GPCG). Cela peut être lié à un pilier de cicatrisation trop large, entraînant une irritation chronique de la gencive péri-implantaire, mais aussi à la présence de particules métalliques issues du processus de corrosion de l'implant (ces particules, notamment de titane, ont été mises en évidence dans des études au sein de ces deux types de lésion, au sein même des macrophages à proximité immédiate d'implants ayant subi une perte d'ostéo-intégration) [87-96-25].

Certaines études, comme celle de Lester et coll. de 2014 [77] sur 279 cas de GPCG, suggèrent que le potentiel de récurrence des GPCG semblerait plus important chez les patients implantés que chez les patients non implantés (respectivement 42% et 17,5%) [87].

Dans tous les cas, il aurait été plus prudent d'attendre au moins 2 ans entre l'exérèse-reconstruction et la chirurgie implantaire, mais le contexte de la croissance et le risque de résorption de la greffe (qui aurait sûrement nécessité une autre régénération osseuse) ont, la plupart du temps, nécessité une intervention plus rapide. [74]

Dans tous les cas, un suivi a été mis en place et de contrôles réguliers cliniques et radiologiques ont mis en évidence un état sain de l'os et de la gencive péri-implantaire, et les prothèses étaient adaptées et ne généraient pas d'inflammation ni d'agressivité envers les tissus mous.

Dans 5 cas le suivi des implants présente un recul d'au moins 2 ans, et va jusqu'à 12 ans. Aucun cas n'a présenté de signes de récurrence. La période de 2 ans recommandée par Whitaker et coll. est alors atteinte ou dépassée.

Dans 2 cas, le suivi relaté après la pose des implants est à 14 mois [74], et à 18 mois [153], mais il est programmé sur le long terme, et aucun cas n'a présenté de signe de récurrence.

Il est possible de conclure que dans les cas étudiés, la pose d'implants dentaires n'a pas entraîné de récurrence de la lésion, ni provoqué de nouvelle lésion, quel que soit le protocole et la chronologie de traitement qui a été appliqué.

Il semblerait qu'une fois les implants mis en place, le risque soit majoritairement l'apparition d'un GPCG, qui serait dû à une restauration prothétique inadaptée. D'autres recherches permettraient de mieux mettre en évidence les mécanismes étiopathogéniques et les moyens de prévention concernant ce risque.

Tableau Synthétique des 7 articles sélectionnés à l'issue de la revue
systématique de la littérature, première partie :

Auteur, année	Chavis 2018	Infante-Cossio 2007	Lee 2008	Maia Nogueira 2016
Type d'article	Rapport de cas	Rapport de cas	Rapport de cas	Rapport de cas
Patient(s) et Antécédents (atcdt)	Femme de 9 ans, sans atcdt de santé, congestion sinusienne depuis longtemps.	Femme de 48 ans, atcdt de mobilité dentaire et d'avulsion	Homme, 12 ans, caucasien	Femme, 20 ans, sans atcdt de santé, diagnostiquée avec un GCCG mandibulaire agressif.
Motif de consultation	Adressée pour lésion maxillaire récurrente radiotransparente, multifocale	Œdème et douleurs depuis 3 mois	Douleurs mandibulaires, tuméfaction sous-linguale, perte des dents inférieures. Symptômes présents depuis 1 mois.	Gonflement douloureux avec croissance rapide.
Diagnostic	CGCG agressif	GCCG	GCCG	GCCG agressif
Analyse anatomo-pathologique (AAP) (HPT : hyperparathyroïdie)	Suite à la première exérèse : kyste osseux anévrismal Suite à la récurrence : pas d'analyse AAP précisée mais diagnostic annoncé comme « GCCG agressif »	AAP après biopsie, diagnostic de GCCG Dosages sériques réalisés pour éliminer HPT Nouvelle AAP après récurrence confirme GCCG	AAP après biopsie incisionnelle confirme CGCG. AAP après exérèse reconfirme GCCG	AAP après biopsie incisionnelle + bilan sanguin pour exclure HPT confirment diagnostic de GCCG
Imagerie (Orthopantomogramme : OPT) (Tomodensitométrie : TDM)	IRM avant 1ère intervention TDM avant 2 ^{ème} intervention	OPT : lésion 2x3cm limites mal définies au sein du corps mandibulaire. Perforation des corticales. OPT et TDM confirment récurrence (12 mois après exérèse lésion)	TDM et IRM (évaluation lésion initiale) A 9 mois : nouveau TDM en vue de la réhabilitation implantaire	Oui (type d'imagerie non précisé)

		TDM et OPT à 24 mois après gestion récidive pour évaluer état greffe.		
Localisation	Hemimaxillaire gauche (sinus atteint)	Mandibulaire gauche (canine à angle)	Mandibulaire d'un angle à l'autre	Mandibule, de la 44 à la 36 environ
TRAITEMENT				
Chirurgical et/ ou Médical (AG: Anesthésie Générale)	Chirurgical, AG	Chirurgical	Chirurgical, AG	1) Médical : Corticostéroïdes 2) Médical : Calcitonine 3) Chirurgical : exérèse (présumé par la technique de résection en bloc mais non précisé).
Protocole de traitement	Première exérèse Caldwell-luc d'un kyste osseux anévrisimal Puis 4 mois après : récidive (mais non précisé si diagnostic de GCCG est confirmé par AAP). Diagnostic annoncé comme GCCG agressif Résection de la tumeur par maxillectomie gauche puis reconstruction extemporanée par greffe	Curetage de la lésion avec réalisation de marges osseuses périphériques, voie d'abord retro-molaire.	Résection mandibulaire d'un angle à l'autre, et reconstruction extemporanée par une autogreffe de lambeau libre ostéo-myo-cutanée fibulaire	1ère intention : médicamenteux (injections intra-lésionnelles de corticostéroïdes) avec résultat négatif (4 mois plus tard) et croissance de la lésion 2 ^{ème} intention : médicamenteux (spray intranasal de calcitonine de saumon 200IU/jour pendant 12 mois) sans réponse 3 ^{ème} intention : Exérèse chirurgicale par voie intra-orale sous AG. Retrait dents

	de peau (autogène, cuisse gauche) + obturateur			en rapport avec lésion + un segment mandibulaire (perte continuité), reconstruction extemporanée avec plaque recouverte par le périoste
Récidive avant traitement implantaire	Pas de récurrence à 5 ans	Récurrence à 12 mois : radioclarité mal définie de 1cm de diamètre à l'OPT, confirmé par TDM. Chirurgie d'exérèse en bloc avec marge osseuse saine de 0.5 cm. AAP reconfirme CGCG Reconstruction extemporanée par greffon composite (os autogène origine ramique, verre bioactif et PRP)	Pas de récurrence à 9 mois	Pas de récurrence à 12 mois
Temporisation	Obturateur chirurgical en résine faisant fonction de prothèse amovible transitoire	Non précisé	Prothèse amovible totale résine provisoire	Non précisé
Réhabilitation prothétique				
Délai de temporisation	5 ans	24 mois (sans récurrence) contrôle cicatrisation greffe par TDM	9 mois	12 mois
Protocole chirurgical de reconstruction osseuse et/ou implantaire	Reconstruction osseuse par lambeau libre scapulaire droit	En deux temps : Mise en place des implants.	Chirurgie implantaire Classique, la partie apicale des implants était	Reconstruction osseuse autogène par prélèvement

	Après 2 mois : remodelage muqueux et vestibuloplastie Après 3 mois: 3 implants endo-osseux + nouvelle réduction de tissus mous	3 mois après : 2 ^{ème} intervention chirurgicale pour réalisation de la prothèse.	transcorticale (à travers la greffe), nécessitant couverture par allogreffe (sans couverture par membrane).	sur le ramus mandibulaire (sous AG)
Nombre d'implant	3 implants endo-osseux. (5 mois après reconstruction osseuse par lambeau scapulaire) (marque précisée)	2 implants endo-osseux (marque précisée)	6 implants (marque précisée)	7 implants (marque non précisée) placés 6 mois après la 2eme greffe.
Protocole de mise en charge	9 mois après pose implant : 2eme chirurgie pour pose des piliers + extraction 22 + préservation alvéolaire Quelques mois après : pose implant 22 + nouvelle exérèse de tissus mous (épulis)	Empreintes 3 mois après la pose des implants	Empreinte après 5 mois de cicatrisation (ostéo-intégration)	A 5 mois après pose des implants : début de la réalisation de la prothèse
Prothèse définitive	Prothèse fixe implanto-portée transvissée (armature en titane)	Prothèse partielle implanto-portée fixe vissée.	Prothèse implanto-portée fixe constituée d'une armature métal recouverte de résine (pour être ajustable pendant la croissance).	Prothèse fixée (type non précisé)
Suivi	Pas de récurrence 2 ans après la pose des premiers	Absence de récurrence à 5 ans.	Absence de récurrence à 9 mois après pose prothèse. Donc 14 mois après pose implants,	12 ans sans récurrence (depuis exérèse GCCG).

	implants. (contrôlé par panoramique) Un implant supplémentaire est posé et le suivi est toujours en cours (recul de 1 an) Durée du traitement : 9 ans (9 à 18 ans).	Suivi de contrôle et entretien tous les 3 mois.	et 23 mois après première exérèse. Rdv de suivis tous les 3 mois jusqu'à fin croissance. Puis tous les 6 mois sur long terme. Radiographie tous les 6 mois la première année puis tous les ans.	
--	---	---	---	--

Tableau synthétique des articles issus de la revue systématique de la littérature, deuxième partie :

Auteur, année	Saxena 2014	Tosco 2009	Yuzbasioglu 2014
Type d'article	Rapport de cas	Série de 18 cas (étude prospective)	Rapport de cas
Patient(s) et Antécédents (atcdt)	Homme, 24 ans, atcdt de traitement pharmacologique pour infection dentaire présumée. Pas d'atcdt de traumatisme. Classe 2 division 2 occlusale.	18 patients : 15 femmes et 3 hommes âgés entre 7 et 80 ans, lésions uniques 11 lésions considérées comme agressives 7 lésions comme non agressives (selon critères de Chuong 1986)	Femme, 9 ans
Motif de consultation	Gonflement progressif depuis 1 an	Tuméfaction dans tous les cas (souvent asymptomatique : 10 cas) de la cavité buccale. Douleurs, anesthésie NAI, mobilités dentaires, évolution rapide, perforation des corticales	Adressée pour mobilité dentaire (incisives) et tuméfaction vestibulaire adjacente
Diagnostic	GCCG	GCCG	GCCG
Analyse anatomo-pathologique (AAP) (HPT : hyperparathyroïdie)	Diagnostic AAP après biopsie incisionnelle. AAP re confirme le diagnostic après exérèse	Oui (car diagnostic sur critères radiologiques et histologiques, mais ce n'est pas dit explicitement) Bilan sanguin pour éliminer HPT réalisé pour tous les cas.	Biopsie incisionnelle + bilan sanguin pour exclure HPT
Imagerie (Orthopantomogramme : OPT) (Tomodensitométrie : TDM)	TDM (évaluation lésion)	Oui (type d'imagerie non précisé)	Oui : zone radio transparente au niveau de la symphyse mandibulaire allant des dents numéro 33 à 46.
Localisation	Mandibulaire, 31 à 36. Perforations des corticales (vestibulaire et linguale)	12 cas à la mandibule et 6 cas au maxillaire, dans un seul cas, lésion de grande étendue : du condyle mandibulaire droit à la région prémolaire contro-latérale.	Symphyse mandibulaire
TRAITEMENT			
Chirurgical et/ ou Médical (AG: Anesthésie Générale)	Chirurgical, AG	Chirurgical uniquement Exclusion de tous les patients ayant reçu un traitement médicamenteux auparavant.	1) Traitement médical : injections intra lésionnelles de corticostéroïdes pendant 4 mois mais pas d'efficacité.

			2) Chirurgical, AG
Protocole de traitement	Curetage avec marge osseuse saine (retrait des dents 41 à 36) puis reconstruction immédiate par greffe d'os autogène d'origine crête iliaque.	<p>À la mandibule :</p> <p>a) 8 cas de résection osseuse en bloc avec marge osseuse saine de 5 mm, approche intra-orale, continuité mandibulaire conservée.</p> <p>b) 1 cas : résection en bloc, approche submentale depuis la symphyse mentonnière, conservation des dents impliquées.</p> <p>c) 2 cas – résection osseuse compromettant la continuité osseuse mandibulaire</p> <p>a b et c : reconstruction osseuse autogène extemporanée prélevé sur la crête iliaque (préservation au maximum du NAI)</p> <p>d) 1 cas sub-mandibulectomie et greffe par lambeau libre ostéo-musculaire de fibula simultanée (sacrifice des deux NAI)</p> <p>Au maxillaire :</p> <p>a) 5 cas de résection complète avec marge osseuse saine de 5mm (périoste préservé au maximum). Dans 2 cas retrait du plancher sinusien. Reconstruction osseuse par os autogène origine crête iliaque.</p> <p>b) 1 cas avec défaut mucco-périosté et maxillaire étendu reconstruit par lambeau temporal myo-facial.</p>	Curetage agressif (voie intra-orale sous AG), avec conservation de la corticale mandibulaire inférieure (correspond à une résection en bloc), reconstruction extemporanée avec greffe osseuse autogène d'origine iliaque (fixée avec plaque de reconstruction).

		Dans tous les cas (maxillaire et mandibulaire) reconstruction osseuse faite dans le même temps opératoire que celui de l'exérèse.	
Récidive avant traitement implantaire	Pas de récurrence à 4 mois	Aucune récurrence observée à 4 mois à la suite de l'exérèse-reconstruction osseuse. (Quelle que soit la forme initiale de la lésion agressive ou non)	Pas de récurrence à 4 ans
Temporisation	Non précisé	Pas de prothèse transitoire précisée. Délai de temporisation de 4 mois entre exérèse-reconstruction osseuse et réhabilitation implantaire.	4 ans. Moyen non précisé
Réhabilitation prothétique			
Délai de temporisation	4 mois	4 mois	4 ans
Protocole chirurgical de reconstruction osseuse et/ou implantaire	<p>OPT met en évidence nécessité ostéotomie et ostéogénèse par distraction pour augmenter la hauteur osseuse</p> <p>Réévaluation à 3 mois pour valider possibilité de réhabilitation implantaire (contrôle OPT)</p> <p>Chirurgie implantaire car validation, en 2 temps</p> <p>A 6 mois : deuxième phase de la chirurgie implantaire : mise en place des piliers</p>	Réhabilitation implantaire réalisée à 4 mois	<p>Ostéogénèse par distraction</p> <p>3 mois plus tard : réhabilitation implantaire + retrait dispositif distraction</p> <p>6 mois plus tard : empreintes après avoir confirmé ostéo-intégration</p>

Nombre d'implant	5 implants, (marque précisée)	« Le nombre total d'implants placés dans les sites reconstruits était de 12 ». (marque non précisée)	3 implants (marque précisée)
Protocole de mise en charge	A 6 mois: 2ème chirurgie pour placer les piliers puis empreinte.	Non précisé	D'abord prothèse amovible implanto-stabilisée jusqu'à la fin de la croissance puis prothèse définitive.
Prothèse définitive	Prothèse résine « télescopique » supra-implantaire (prothèse implanto-stabilisée)	Non précisé (Les prothèses ont permis résultats fonctionnels et esthétiques satisfaisants).	Prothèse partielle fixe implanto-portée ceramo-metallique.
Suivi	Suivi a 2 ans sans récurrence (présumé après pose prothèse donc 3 ans après exérèse lésion) Ensemble des tissus sains + prothèse adaptée. Classe 2 division 2 soupçonnée d'être en cause par micro traumatismes : traitement non précisé)	Suivi entre 2 et 10 ans, 65 mois en moyenne, sans récurrence. (A partir de la date présumée de la pose des prothèses mais cela n'est pas précisé). Le suivi s'est fait par des examens cliniques et radiologiques.	1 an et demi après la pose des implants : absence de récurrence (1 an après pose prothèse). Suivi clinique et radiologique mis en place.

4) Discussion et recommandations

Dans les articles sélectionnés relatant les cas de réhabilitation implantaire à la suite du traitement chirurgical ou combiné médico-chirurgical d'un GCCG, aucune récurrence n'a été observée suite au traitement implantaire.

22 d'entre eux ont quasiment atteint ou dépassé la période de 2 ans recommandée par Whitaker et coll. Deux d'entre eux n'ont pas observé de récurrence à 1 an avec un suivi toujours en cours. Le suivi est allé de 2 à 12 ans.

Concernant la reconstruction osseuse, le délai de temporisation sans observer de récurrence a varié entre 4 mois et 5 ans.

Dans un cas, une récurrence a eu lieu à 1 an. Il faut noter que dans ce cas une résection avec marges osseuses périphériques avait été réalisée, cette méthode ayant un moins bon pronostic que la résection en bloc, mais la taille de la lésion n'orientait pas nécessairement vers ce traitement radical. Pourtant les dents en rapport avec la lésion avaient été retirées, donc la qualité du curetage n'est pas censée avoir été altérée.

Un seul des autres cas étudiés a été traité par résection chirurgicale avec marge osseuse saine, et il n'a pas présenté de récurrence. Tous les autres, 22 cas, ont bénéficié d'une résection en bloc.

À l'heure actuelle, il n'y a que peu de recommandations concernant la conduite à tenir face à un GCCG. La lésion est abondamment décrite dans la littérature mais est très peu connue, notamment son étiologie, qui aujourd'hui encore fait l'objet uniquement d'hypothèses, dont le traumatisme local suivi d'une cicatrisation pathologique occupe la place centrale.

Les facteurs de risques de récurrence quant à eux, ont été étudiés par plusieurs auteurs qui ont tenté de les identifier. Cela a commencé par Chuong et coll. en 1986 qui ont été les premiers à discerner les différentes formes de la lésion en 2 catégories : agressive et non agressive, en se basant sur des critères cliniques et radiologiques. D'autres travaux, par le biais d'études observationnelles ont suivi et ont cherché à analyser les différents facteurs en interrelation concernant la maladie, son traitement, et sa récurrence.

Plusieurs travaux ont ensuite tenté de les préciser, afin de déterminer quels critères avaient une influence, dans quelle mesure, dans quelles limites, et lesquels avaient la meilleure valeur pronostic.

Cependant, aucun de ces travaux n'est construit avec un protocole permettant d'obtenir un haut niveau de preuve. En effet, aucun n'est un essai clinique randomisé en double aveugle. Ce type de travail étant très difficile à mettre en place sur ce thème, notamment du fait de la rareté de la lésion et de l'absence d'éléments de comparaison. Et en conséquence, même lorsque des résultats statistiquement significatifs sont obtenus, ils sont à interpréter avec prudence.

De plus, la plupart de ces travaux tirent des conclusions qui sont des présomptions sur la base de constats. La cohérence entre plusieurs travaux sur le même sujet conforte l'hypothèse de sa pertinence, mais dans tous les cas aucune preuve formelle n'est apportée. Le principe est essentiellement d'étudier plusieurs cas, différenciés sur un paramètre, ayant subi à peu près le même traitement, et d'observer les différences dans l'incidence des récurrences observées.

Et même lorsque des différences sont mises en évidence de façon statistiquement significative (seuls Kruse-Iosler et coll. dans leur étude rétrospective de 2006 mettent en évidence des différences statistiquement significatives) elles ne précisent pas de limites ni de normes sur lesquelles se baser pour classer la lésion dans une catégorie bien précise, et permettre d'en déduire le pronostic et d'adapter le traitement en fonction.

L'âge du patient, la taille de la tumeur, l'analyse histomorphométrique, et la présence de perforations de l'os cortical, semblent être les principaux critères et les plus prometteurs sur lesquels se baser pour développer à l'avenir des recommandations fiables sur le pronostic individuel de chaque cas et de chaque lésion.

Il faut bien avoir conscience de l'inter-relation, entre ces facteurs, et le caractère agressif ou non de la lésion. En effet, cette dernière classification est la mieux établie pour définir le pronostic à l'heure actuelle, mais son diagnostic se base sur la combinaison des critères cités ci-dessus. Elle n'en est pas un à part entière. Et cela se fait de façon globalement empirique puisqu'il n'existe aucune classification à l'heure actuelle. Et aucun des critères n'a été reconnu pour avoir une plus forte valeur diagnostique en faveur d'une lésion agressive ou non agressive.

Il n'est donc aujourd'hui possible que de déduire un pronostic de présomption en se trouvant face à un diagnostic de GCCG des maxillaires. Il faut faire le point sur les différents paramètres et regarder si la plupart d'entre eux se présentent sous leur forme agressive ou non agressive. Ces paramètres incluent : la rapidité d'évolution de la lésion, la symptomatologie, l'agressivité envers les structures adjacentes, l'analyse histomorphométrique, l'âge, la taille de la tumeur, et la présence de perforations des corticales osseuses.

Concernant la réhabilitation implantaire, cette dernière crée obligatoirement, par la chirurgie de mise en place de l'implant, un traumatisme dans les tissus. Cela fait donc partie des causes potentielles de déclenchement de la lésion. De même, les différentes étapes qui composent la conception de la prothèse, ainsi que la précision de l'ajustement de cette dernière, sont aussi des facteurs potentiellement générateurs d'irritation ou de traumatisme. L'hygiène qui s'opère ensuite au niveau de la restauration a également une part prépondérante.

Il n'y a donc pas objectivement à l'heure actuelle d'arguments valables qui interdisent la pose d'implants chez des patients traités pour un GCCG. D'autant plus qu'il faut mettre en balance les risques, qui sont faibles, avec les bénéfices apportés par une restauration prothétique implantaire. De plus, n'importe quelle autre restauration prothétique mal ajustée, entraînant une agression ponctuelle ou chronique, ainsi que n'importe quel autre

acte invasif (traitement parodontal, chirurgie buccale) peut être générateur d'une nouvelle lésion au même titre que la pose d'un implant.

Cependant il convient de prendre certaines précautions.

Premièrement, il faut s'assurer de la qualité du curetage, et privilégier un curetage avec marge osseuse périphérique d'au moins 2 à 3 mm, en cas de lésion agressive avérée. La conservation des dents ne doit se faire que si elle ne nuit pas à la qualité du curetage. Si la lésion est, en plus, de grande taille et présente des perforations importantes des corticales osseuses, une résection en bloc est alors plus indiquée, car une récurrence pourrait avoir des conséquences encore plus néfastes sur les tissus sains restants. Un traitement médical préalable à la chirurgie peut être envisagé et aucune étude ne contre-indique son utilisation en vue d'une réhabilitation implantaire, mais en cas d'utilisation de biphosphates, il faudra alors suivre les recommandations classiques relatives à la pose d'un implant.

Ensuite, le constat émis par Whitaker et coll. en 1993, que très peu de récurrences ont lieu après 2 ans de traitement initial, est à l'heure actuelle une donnée qui peut servir de recommandation fiable pour la gestion des GCCG. Il convient alors, dans la mesure du possible, d'attendre 2 ans après chaque étape chirurgicale, avant de passer à une réhabilitation implantaire pour s'assurer de l'absence de récurrence de la lésion. Puis de surveiller étroitement le patient, pendant cette même période au minimum, suite à la pose des implants.

Cette recommandation est à adapter en fonction d'autres impératifs, et selon un rapport bénéfice-risque. Par exemple, il est préférable de réaliser la reconstruction osseuse dans le même temps que l'exérèse de la lésion dans la mesure du possible, pour condenser au maximum les étapes à potentiel traumatique.

Ensuite il convient de réaliser une chirurgie la plus atraumatique possible, de minimiser au maximum, dans la mesure du possible, les étapes de conception prothétique. Il faut s'assurer de la bonne conception et intégration de la prothèse afin qu'il ne persiste aucune source d'inflammation. Elle doit aussi permettre une bonne hygiène.

Le suivi, clinique et radiologique, et les mesures d'hygiène, sont ensuite les garants d'un pronostic favorable, et permettent le cas échéant, une intervention anticipée en cas de récurrence avérée.

Il n'y a pas de contre-indications absolues connues à la pose d'implants suite au traitement d'un GCCG chez un patient atteint d'une pathologie génétique ou syndromique telles que le chérubisme [50-32], la Neurofibromatose de type 1, et le syndrome de Noonan. Cependant, les mesures de préventions devront être encore plus minutieuses et les avantages d'un traitement implantaire seront à mettre en balance, avec les conséquences de l'apparition d'une lésion, et avec les possibilités d'hygiène et de suivi.

Les rapports de cas dans la littérature de traitement d'un GCCG ne sont pas tous suivis d'une réhabilitation implantaire mais sont souvent associés à une reconstruction osseuse. Des recherches supplémentaires sur les liens entre cette reconstruction, les matériaux utilisés, la chronologie de traitement à privilégier, et les risques de récurrence, seraient importantes pour mieux organiser la prise en charge de ces lésions. L'implantation dans de l'os autogène ayant

une origine autre que les os de la face est décrite dans la littérature et utilisée en dehors d'un contexte de GCCG. Or cet os-là est par conséquent moins sujet au développement de GCCG, puisqu'il ne provient pas des maxillaires, et il semble donc prometteur.

De plus, la forme périphérique des GCCG, le PGCG, est plus fréquente que la forme centrale et se développe parfois dans la gencive péri-implantaire. Il serait intéressant de rechercher à l'avenir les liens entre apparition et récurrence des PGCG et les réhabilitations implantaire, afin de compléter cette thématique et émettre des recommandations plus exhaustives. Malgré tout il y a de fortes raisons de penser que la prise en charge serait proche de celle des GCCG étant donné qu'il s'agit de la même entité histologique.

5) Conclusion

Le GCCG est une tumeur bénigne et rare mais qui peut avoir des conséquences lourdes en raison de son potentiel destructeur et de son développement préférentiel chez les patients jeunes et en cours de croissance. Du fait de sa rareté, les protocoles de traitement sont peu établis, et sa gestion va d'une simple lésion de petite taille asymptomatique à une grande lésion agressive et destructrice chez un patient en pleine croissance, nécessitant des exérèses invasives et des reconstructions osseuses et prothétiques complexes, s'étendant parfois sur plusieurs années et devant tenir compte de nombreux paramètres inhérents à l'anatomie, à la croissance et au patient.

Le potentiel de récurrence de la lésion complique ce processus, et il faut le prévenir au maximum, en adaptant autant que possible le traitement en fonction du cas, mais aussi des constats qui ont été faits au cours des dernières décennies sur l'évolution de la lésion.

Aujourd'hui, les données de la littérature proposent des clés pour établir un pronostic, adapter le traitement en fonction, et organiser une période de suivi permettant de considérer la lésion comme totalement guérie.

Cette période de suivi, qui se doit d'être minutieuse, est d'un minimum de 2 ans. Elle est la clé de voûte de la gestion des lésions GCCG des maxillaires, en particulier pour les formes agressives. L'ensemble du protocole doit être organisé autour de cette notion, surtout si une réhabilitation implantaire est envisagée. Elle doit être opérée avant et après cette dernière.

Pour finir, il n'y a pas de contre-indication absolue à la pose d'implants dentaires sur des sites préalablement touchés puis guéris d'un GCCG, qu'il y ait eu une reconstruction osseuse ou non, et quelle que soit cette reconstruction osseuse. Mais une bonne adaptation du traitement à la forme de la lésion, le respect d'un temps de surveillance suffisant pour exclure une récurrence, des manœuvres d'hygiène rigoureuses et la mise en place d'un suivi dans le temps sont les garants du succès du traitement.

Références Bibliographiques :

1. Abdelkarim AZ, Abu el Sadat SM, Chmieliauskaite M, Syed A. Radiographic diagnosis of a central giant cell granuloma using advanced imaging: cone beam computed tomography. *Cureus* 2018; 10(6):e2735.
2. Abu-Gharbyah AZ, Assaf M. Management of a peripheral giant cell granuloma in the esthetic area of upper jaw: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(11):779-82.
3. Al-Jandan B. Combined management of large aggressive central giant cell granuloma of the mandible: a case report. *Saudi J Dent Res.* 2015;6(2):157-60.
4. Andersen L, Fejerskov O, Philipsen HP. Oral giant cell granulomas a clinical and histological study of 129 new cases. *Acta Pathol Microbiol Scand [A].* 1973;81A(5):606-16.
5. Ardekian L, Manor R, Peled M, Laufer D. Bilateral central giant cell granulomas in a patient with neurofibromatosis: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(7):869-72.
6. Auclair PL, Cuenin P, Kratochvil FJ, Slater LJ, Ellis GL. A clinical and histomorphologic comparison of the central giant cell granuloma and the giant cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(2):197-208.
7. Austin LT, Quentin R, Dahlin CD. Granuloma and related the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1959;11.
8. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky P, Kleihues P, Sobin LH. Classification of tumors : Pathology and genetics of head and neck tumours. World Health Organ IARC Press Lyon. 2005.
9. Barrier A, Lescaille G, Rigolet A, Descroix V, Goudot P, Ruhin B. Ostéonécroses des mâchoires induites par les biphosphonates oraux : 12 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2010;111(4):196-202.
10. Barthélémy I, Mondié J-M. Tumeurs et pseudotumeurs des maxillaires riches en cellules géantes. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2009;110(4):209-13.
11. Bataineh AB, Al-Khateeb T, Rawashdeh MA. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60(7):756-61.
12. Bernard F, Troude L, Bouvier C, Roche P-H. Le granulome réparateur à cellules géantes : un diagnostic différentiel exceptionnel pour une lésion lytique de l'os temporal. *Neurochirurgie.* 2018;64(3):240.
13. Bernier JL, Cahn LR. The peripheral giant cell reparative granuloma. *J Am Dent Assoc.* 1954;49(2):141-8
14. Body J-J, Jortay AM, De Jager R, Ardichvili D. Treatment with steroids of a giant cell granuloma of the maxilla. *J Surg Oncol.* 1981;16(1):7-13.

15. Borges HOI, Machado RA, Vidor MM, Beltrão RG, Heitz C, Filho MS. Calcitonin: a non-invasive giant cells therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(7):959-63.
16. Bornstein MM, Andreoni C, Meier T, Tinguely M. Granulome périphérique à cellules géantes dans le tissu péri-implantaire. *Swiss Dent J* 2018;128(12):980-1.
17. Brown DR. The human oncoprotein MDM2 arrests the cell cycle: elimination of its cell-cycle-inhibitory function induces tumorigenesis. *Embo J.* 1998;17(9):2513-25.
18. Cawson RA, Odell EW. *Cawson's essentials of oral medicine and pathology.* 7th Ed. Churchill Livingstone, London; 2002;135-136.
19. Chambers TJ, Fuller K, McSheehy PMJ, Pringle JAS. The effects of calcium regulating hormones on bone resorption by isolated human osteoclastoma cells. *J Pathol.* 1985;145(4):297-305.
20. Chavis SE, Shrikian TM, Haerian A, Edwards SP, Munz SM. Coordinated pediatric reconstruction and rehabilitation of maxillary central giant cell granuloma: a case report. *J Am Dent Assoc.* 2018;149(12):1065-72.
21. Cheung LK, Chua HDP, Hariri F, Pow EH, Zheng L. Alveolar distraction osteogenesis for dental implant rehabilitation following fibular reconstruction: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(2):255-71.
22. Chiapasco M, Biglioli F, Autelitano L, Romeo E, Brusati R. Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillomandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17(2):220-8
23. Chien MC, Mascarenhas L, Hammoudeh JA, Venkatramani R. Zoledronic acid for the treatment of children with refractory central giant cell Granuloma. *J Dediatr Hematol Oncol.* 2015;37(6):e399-401.
24. Chrcanovic BR, Gomes CC, Gomez RS. Peripheral giant cell granuloma: an updated analysis of 2824 cases reported in the literature. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(5):454-9.
25. Chrcanovic BR, Gomes CC, Gomez RS. Peripheral giant cell granuloma associated with dental implants: a systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2019;120(5):456-61.
26. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 44708-713.
27. Cohen MA. Management of a huge central giant cell granuloma of the maxilla. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988;46(6):509-13.
28. Cohen MA, Hertzanu Y. Radiologic features, including those seen with computed tomography, of central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;65(2):255-61.
29. Cossío PI, de Fuentes RM, Carranza AC, Lagares DT, Pérez JLG. Recurrent central giant cell granuloma in the mandible: surgical treatment and dental implant restoration. *Med Oral Patol Oral Chir Buccal Ed Inglesa.* 2007;12(3):229-32.
30. Costantino PD, Johnson CS, Friedman CD, Sisson GA. Bone regeneration within a human segmental mandible defect: a preliminary report. *Am J Otolaryngol.* 1995;16(1):56-65.

31. Daccache R. Granulome à Cellules Géantes : a propos d'une forme centrale et d'une forme périphérique. *Int Arab J Dent.* 2017;8(2):69-73.
32. Dewan K, Bishop K. Management of a patient suffering with cherubism with dental implants. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2011;19(2):67-71.
33. Donoff RB, Rosenberg AE. Case records of the massachusetts general hospital. Weekly clinicopathological exercises. A 23-year-old woman with a rapidly enlarging intraoral mass after a tooth extraction. *N Engl J Med.* 1993; 20;328(20):1478-83
34. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000;289(5484):1501-4.
35. Edwards PC, Fantasia JE, Saini T, Rosenberg TJ, Sachs SA, Ruggiero S. Clinically aggressive central giant cell granulomas in two patients with neurofibromatosis 1. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2006;102(6):765-72.
36. Eisenbud I, Stern M, Rothberg M, Sachs SA. Central giant cell granuloma of the jaws: experiences in the management of thirty-seven cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988;46(5):376-84.
37. El Hadidi YN, Ghanem AA, Helmy I. Injection of steroids intralesional in central giant cell granuloma cases (giant cell tumor): is it free of systemic complications or not? a Case Report. *Int J Surg Case Rep.* 2015;8:166-70.
38. Evdokiou A, Atkins G, Bouralexis S, Hay S, Raggatt L-J, Cowled P, et al. Expression of alternatively-spliced MDM2 transcripts in giant cell tumours of bone. *Int J Oncol.* 2001;19(3):625-32
39. Fechner RE, Stacey EM. Atlas of tumor pathology; tumors of the bones and joints. Amer Registry of Pathology, Washington; 1993:181-182.
40. Federman N, Brien EW, Narasimhan V, Dry SM, Sodhi M, Chawla SP. Giant cell tumor of bone in childhood: clinical aspects and novel therapeutic targets. *Pediatr Drugs.* 2014;16(1):21-8.
41. Ficarra G, Kaban LB, Hansen LS. Central giant cell lesions of the mandible and maxilla: a clinicopathologic and cytometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;64(1):44-9.
42. Flanagan AM, Tinkler SMB, Horton MA, Bs M, Williams DM, Mrcpath B. The multinucleate cells in giant cell granulomas of the jaw are osteoclasts. *Cancer,* 1998;62:1139-1145.
43. Goldman KE, Marshall MK, Alessandrini E, Bernstein ML. Complications of alpha-interferon therapy for aggressive central giant cell lesion of the maxilla. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2005;100(3):285-91.
44. Goyal P, Narula R, Bansal S, Bansal S, Garg P. Conservative nonsurgical treatment of mandibular central giant cell granuloma in an adolescent: a case report. *Pediatr Dent J.* 2014;24(1):58-62.
45. Grosjean L. Les tumeurs malignes au niveau du maxillaire: prise en charge des patients et qualité de vie après réhabilitation. These Univ Henri Poincaré-Nancy 1 Fac d'Ondotologie. 2010: 1-244.

46. Habener JF, Singer FR, Deftos LJ, Neer RM, Potts JT. Explanation for unusual potency of salmon calcitonin. *Nature New Biology*. 1971;232(29):91-2.
47. Hamama. J, Khalfi L, Sabani H, el Khatib MK. Granulome réparateur à cellules géantes du maxillaire : à propos d'une forme agressive. *Courrier du Dentiste Portail Francoph Form Inf*.2015
48. Harris M. Central giant cell granulomas of the jaws regress with calcitonin therapy. *br J Oral Maxillofac Surg*. 1993;31(2):89-94.
49. Haupt Y, Barak Y, Oren M. Cell type-specific inhibition of p53-mediated apoptosis by mdm2. *Embo J*. 1996;15(7):1596-606.
50. Hauret-Clos M, Boulé-Montpezat C, Boileau M-J, Marteau J-M, Fricain J-C. Chérubisme : présentation d'un cas clinique suivi pendant 10 ans et revue de littérature. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2016;22(2):119-22.
51. Henry L. Jaffe. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jawbones. *Read Mon Conf N Y Inst Clin Oral Pathol*. 28 1952.
52. Hirshberg A, Kozlovsky A, Schwartz-Arad D, Mardinger O, Kaplan I. Peripheral giant cell granuloma associated with dental implants. *J Periodontol*. 2003;74(9):1381-4.
53. Itonaga I, Hussein I, Kudo O, Sabokbar A, Watt-Smith S, Ferguson D, et al. Cellular mechanisms of osteoclast formation and lacunar resorption in giant cell granuloma of the jaw: giant cell granuloma of the jaw. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(4):224-31.
54. Itonaga I, Schulze E, Burge PD, Gibbons CLMH, Ferguson D, Athanasou NA. Phenotypic characterization of mononuclear and multinucleated cells of giant cell reparative granuloma of small bones. *J Pathol*. 2002;198(1):30-6.
55. Jacoway JR, Howell FV, Terry BC. Central giant cell granulomadan alternative to surgical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;66:572.
56. Kaban LB, Mulliken JB, Ezekowitz RA, et col. Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa-2a. *Pediatrics*. 1999; 103(6 Pt 1):1145-9.
57. Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, August M, Hornicek FJ, Dodson TB. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002;60(10):1103-11.
58. Kaban LB, Troulis MJ, Wilkinson MS, et col. Adjuvant antiangiogenic therapy for giant cell tumors of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65(10):2018-24.
59. Kaffe I, Ardekian L, Taicher S, Littner MM, Buchner A. Radiologic features of central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1996;81(6):720-6.
60. Kauzman A, Li SQ, Bradley G, Bell RS, Wunder JS, Kandel R. Central giant cell granuloma of the jaws: assessment of cell cycle proteins. *J Oral Pathol Med*. 2004;33(3):170-6.
61. Kermer. C, Millesi W, Watzke M. Local injection of corticosteroids for central giant cell granuloma. *Oral Maxillofac Surg*. 1994; 23(6 Pt 1):366-8.

62. Khafif A, Krempf G, Medina JE. Treatment of giant cell granuloma of the maxilla with intralesional injection of steroids. *Head Neck* 2000;22(8):822-5
63. Klesper B. Vertical distraction osteogenesis of fibula transplants for mandibular reconstruction – a preliminary study. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2002;30(5):280-5.
64. Klesper B, Wahn J, Koebe J. Comparisons of bone volumes and densities relating to osseointegrated implants in microvascularily reconstructed mandibles: a study of cadaveric radius and fibula bones. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2000;28(2):110-5.
65. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. Histological typing of odontogenic tumors. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin; 1991.
66. Kruse-Lösler B, Diallo R, Gaertner C, Mischke K-L, Joos U, Kleinheinz J. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2006;101(3):346-54.
67. Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E. Alternative indications for bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):27-34.
68. de Lange J, Van Den Akker HP. Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2005;99(4):464-70.
69. de Lange J, Van Den Akker HP, Van Den Berg H. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007;104(5):603-15.
70. de Lange J, Van Den Akker HP, Klip H. Incidence and disease-free survival after surgical therapy of central giant cell granulomas of the jaw in the Netherlands: 1990-1995. *Head Neck.* 2004;26(9):792-5.
71. de Lange J, Van Den Akker HP, Veldhuijzen Van Zanten GO, Engelshove HA, Van Den Berg H, Klip H. Calcitonin therapy in central giant cell granuloma of the jaw: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(9):791-5.
72. de Lange J, Van Maarle MC, Van Den Akker HP, Redeker EJW. DNA analysis of the SH3BP2 gene in patients with aggressive central giant cell granuloma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(6):499-500.
73. de Lange J, Rosenberg AJWP, Van Den Akker HP, Koole R, Wirds JJ, Van Den Berg H. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999;28(5):372-6.
74. Lee H, Ercoli C, Fantuzzo JJ, Girotto JA, Coniglio JU, Palermo M. Oral rehabilitation of a 12-year-old patient diagnosed with a central giant cell granuloma using a fibula graft and an implant-supported prosthesis: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2008;99(4):257-62.
75. Lee JH, Kim MJ, Kim JW. Mandibular reconstruction with free vascularized fibular flap. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 1995;23(1):20-6.
76. Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(2):64-81.

77. Lester SR, Cordell KG, Rosebush MS, Palaiologou AA, Maney P. Peripheral giant cell granulomas: a series of 279 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118(4):475-82.
78. Liu B, Yu S-F, Li T-J. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts: multinucleated giant cells in the lesion of the jaw. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(6):367-75.
79. Lucas, R.B. *Pathology of tumors of the oral tissues.* 4th ed. Churchill Livingstone, London; 1984.
80. Lundgren K, Montes de Oca Luna R, McNeill YB, Emerick EP, Spencer B, Barfield CR, et al. Targeted expression of MDM2 uncouples S phase from mitosis and inhibits mammary gland development independent of p53. *Genes Dev.* 1997;11(6):714-25.
81. Marx, Robert E., Stern, Diane. *Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment.* Quintessence Publishing. 2002.
82. Miah SMS, Hatani T, Qu X, Yamamura H, Sada K. Point mutations of 3BP2 identified in human-inherited disease cherubism result in the loss of function. *Genes Cells.* 2004;9(11):993-1004.
83. Minić A, Stajčić Z. Prognostic significance of cortical perforation in the recurrence of central giant cell granulomas of the jaws. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 1996;24(2):104-8.
84. Mintz GA, Abrams AM, Carlsen GD, Melrose RJ, Fister HW. Primary malignant giant cell tumor of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;51(2):164-71.
85. Miyamoto N, Higuchi Y, Tajima M, Ito M, Tsurudome M, Nishio M. Spindle-shaped cells derived from giant-cell tumor of bone support differentiation of blood monocytes to osteoclast-like cells. *J Orthop Res.* 2000;18(4):647-54
86. de Moraes M, Sato FRL, Germano AR, Bastos PL. Distraction osteogenesis of iliac bone graft as a reconstruction after central giant cell granuloma curettage. *Implant Dent.* 2009;18(2):126-31.
87. Moreau N, Renoux M, Ejeil A-L. *Implantologie et pathologies de la muqueuse buccale : une revue de la littérature.* *Méd Buccale Chir Buccale.* 2016;22(1):13-29.
88. Murphey MD, Nomikos GC, Flemming DJ, Gannon FH, Temple HT, Kransdorf MJ. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2001;21(5):1283-309.
89. Naidu A, Malmquist MP, Denham CA, Schow SR. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(12):2469-84.
90. Naidu A, Malmquist MP, Denham CA, Schow SR. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(12):2469-84.
91. Nogueira RLM, Faria MHG, Osterne RLV, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Rabenhorst SHB. Glucocorticoid and calcitonin receptor expression in central giant cell lesions: implications for therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(8):994-1000.

92. Nogueira RLM, Osterne RLV, Cavalcante RB, Abreu RT. Surgical treatment, oral rehabilitation, and orthognathic surgery after failure of pharmacologic treatment of central giant cell lesion: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(12):2567.e1-2567.e10.
93. Nogueira RLM, Teixeira RC, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Rabenhosrt SHB. Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant-cell granuloma in 21 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(12):1204-10.
94. O'Connell JE, Kearns GJ. Aggressive giant cell granuloma of the jaws treated with interferon alpha: a report of two cases. *J Med Sci.* 2013;182(2):163-70
95. Oliner JD, Pietenpol A, Thiagalingam S, Gyuris J, Kinzler KW, Vogelstein B. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53. *Nat Publ Group.* 1993;362:857–860.
96. Olmedo DG, Paparella ML, Brandizzi D, Cabrini RL. Reactive lesions of peri-implant mucosa associated with titanium dental implants: a report of 2 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(5):503-7.
97. O'Mailey M, Pogrel MA, Stewart JCB, Silva RG, Regezi JA. Central giant cell granulomas of the jaws: phenotype and proliferation-associated markers. *J Oral Pathol Med.* 1997;26(4):159-63.
98. O'marcaigh AS, Shannon KM. Role of the NF1 gene in leukemogenesis and myeloid growth control. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(6):551-4
99. Op-Heij DG, Opdebeeck H, Van Steenberghe D, Quirynen M. Age as compromising factor for implant insertion: *age compromising implant insertion.* *Periodontol 2000.* 2003;33(1):172-84.
100. O'Regan EM, Gibb DH, Odell EW. Rapid growth of giant cell granuloma in pregnancy treated with calcitonin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2001;92(5):532-8.
101. Osterne RI, Araujo Pm, de Souza-Carvalho Ac, Cavalcante Rb, Sant Ana E, Nongueira RI. Intralesional corticosteroid injections in the treatment of central giant cell lesions of the jaws: A meta-analytic study. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 2013;226-32.
102. Pham Dang N, Longeac M, Picard M, Devoize L, Barthélémy I. Granulome central à cellules géantes de l'enfant : présentation des différentes options thérapeutiques. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale.* 2016;117(3):142-6.
103. Pogrel MA. Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(6):649-53; discussion 53-54.
104. Pogrel MA, Regezi JA, Harris ST, Goldring SR. Calcitonin treatment for central giant cell granulomas of the mandible: Report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(7):848-53.
105. Rachmiel A, Emodi O, Sabo E, Aizenbud D, Peled M. Combined treatment of aggressive central giant cell granuloma in the lower jaw. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2012;40(3):292-7.
106. Rajeevan NS, Soumithran CS. Intralesional corticosteroid injection for central giant cell granuloma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998;27(4):303-4.

107. Rawashdeh MA, Bataineh AB, Al-Khateeb T. Long-term clinical and radiological outcomes of surgical management of central giant cell granuloma of the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(1):60-6.
108. Regezi JA. Markers for macrophage and osteoclast lineages in giant cell lesions of the oral cavity. University of California, San Francisco. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55:1112-3.
109. Regezi JA, Pogrel MA. Comments on the pathogenesis and medical treatment of central giant cell granulomas. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(1):116-8.
110. Roux S, Leotot J, Chevallier N, Bierling P, Rouard H. Cellules stromales mésenchymateuses : propriétés biologiques et perspectives thérapeutiques. *Transfus Clin Biol.* 2011;18(1):1-12.
111. Rubio-Correa I, Manzano-Solo de Zaldivar D, González-García R, Ruíz-Laza L, Villanueva-Alcojol L, González-Ballester D, et al. Giant cell granuloma of the maxilla. global management, review of literature and case report. *J Clin Exp Dent.* 2012; 4(2):129-31.
112. Sabanas, Dahlin. Postradiation sarcoma of bone. *Cancer.* 1956; 9(3):528-42.
113. Sadiq Z, Goodger NM. Calcitonin-induced osteoplastic reaction in the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 49(7):578-9.
114. Sato M, Tanaka N, Sato T, Amagasa T. Oral and maxillofacial tumours in children: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997;35(2):92-5.
115. Saxena V, Sethuram AK, Mittal M. Rehabilitation of a patient with central giant cell granuloma of mandible by iliac graft, bone distraction and implant retained telescopic prosthesis: a two year follow up. *J Indian Prosthodont Soc.* 2014;14(1):293-8.
116. Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam ct and how does it work? *Dent Clin North Am.* 2008;52(4):707-30.
117. Schreuder WH, Coumou AW, Kessler PA, de Lange J. Alternative pharmacologic therapy for aggressive central giant cell granuloma: denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(7):1301-9
118. Schreuder WH, Coumou AW, Kessler PAHW, de Lange J. Alternative pharmacologic therapy for aggressive central giant cell granuloma: denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(7):1301-9.
119. Sentilhes C, Michaud J. Lésions à cellules géantes du maxillaire. difficultés diagnostiques. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1986;87:102-107.
120. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. A text book of oralpathology. WB Saunders Company, Philadelphia; 1983:146-149.
121. Sidhu MS, Parkash H, Sidhu SS. Central giant cell granuloma of jaws—review of 19 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1995;33(1):43-6.
122. da Silva NG, Carreira ASD, Pedreira EN, Tuji FM, Ortega KL, de Jesus Viana Pinheiro J. Treatment of central giant cell lesions using bisphosphonates with intralesional corticosteroid injections. *Head Face Med.* 2012;8(1):23.

123. da Silva Sampieri MB, Yaedú RYF, Santos PSS, Gonçalves ES, Santa'Ana E, Consolaro A, et al. Central giant cell granuloma: treatment with calcitonin, triamcinolone acetonide, and a cystic finding 3 years and 6 months after the primary treatment. *Oral Maxillofac Surg.* 2013;17(3):229-34.
124. Sinningen K, Tsourdi E, Rauner M, et col. Skeletal and extraskeletal actions of denosumab. *Endocrine.* 2012; 42(1):52-62.
125. Small GS, Rowe NH. A "true giant cell tumor" in the mandible. *J Oral Surg.* 1975;33(4):296-301
126. Smith PG, Marrogi AJ, Delfino JJ. Multifocal central giant cell lesions of the maxillofacial skeleton: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990;48(3):300-5.
127. Soames JV, Southam JC. *Oral Pathology.* 3rd ed. Oxford University Press, USA; 1998:112-131.
128. Som PM, Lawson W, Cohen BA. Giant-cell lesions of the facial bones. *Radiology.* 1983;147(1):129-34.
129. Stavropoulos F, Katz J. Central giant cell granulomas: a systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002;31(4):213-7.
130. Stern M, Eisenbud L, *Oral Maxillofacial Surg Clin North Am.* Management of giant cell lesions of the jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 1991; 3:165-71.
131. Stolovitzky JP, Waldron CA, McConnel FMS. Giant cell lesions of the maxilla and paranasal sinuses. *Head Neck.* 1994;16(2):143-8.
132. Suárez-Roa M de L, Reveiz L, Ruíz-Godoy Rivera LM, Asbun-Bojalil J, Dávila-Serapio JE, Menjívar-Rubio AH, et al. Interventions for central giant cell granuloma (cgcg) of the jaws. Cochrane Oral Health Group, *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;7(4).
133. Syed AZ, Sin C, Rios R, Mupparapu M. Incidental occurrence of an unusually large mastoid foramen on cone-beam computed tomography and review of the literature. *Imaging Sci Dent.* 2016; 46(1):39-45.
134. Tarsitano A, Del Corso G, Pizzigallo A, Marchetti C. Aggressive central giant cell granuloma of the mandible treated with conservative surgical enucleation and interferon-a-2a: complete remission with long-term follow-up. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73(11):2149-54.
135. Teoh KH, Huryn JM, Patel S, Halpern J, Tunick S, Wong HB, et al. Implant prosthodontic rehabilitation of fibula free-flap reconstructed mandibles: a memorial sloan-kettering cancer center review of prognostic factors and implant outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005; 20(5):738-46.
136. Thomas D, Carriere P, Jacobs I. Safety of denosumab in giant-cell tumour of bone. *Lancet Oncol.* 2010;11(9):815.
137. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay J-Y, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):275-80.
138. Thompson SH, Bischoff P, Bender S. Central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983; 41(11):743-6.

139. Tideman H. A rational classification of neck dissections (editorial). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1990;19(1):61.
140. Tosco P, Tanteri G, Iaquinta C, Fasolis M, Roccia F, Berrone S, et al. Surgical treatment and reconstruction for central giant cell granuloma of the jaws: a review of 18 cases. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2009;37(7):380-7.
141. Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Tanaka H, Sasaki T, Nishihara T, et al. Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87(18):7260-4.
142. Ünal M, Karabacak T, Vayisoğlu Y, Bağış HE, Pata YS, Akbaş Y. Central giant cell reparative granuloma of the mandible caused by a molar tooth extraction: special reference to the maneuver of drilling the surgical field. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(4):745-8.
143. Urken ML, Buchbinder D. Oromandibular reconstruction using microvascular composite flap : report of 210 cases *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(1):46-55
144. Vered M, Buchner A, Dayan D. Giant cell granuloma of the jawbones—a proliferative vascular lesion? immunohistochemical study with vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(10):613-9.
145. Vered M, Buchner A, Dayan D. Immunohistochemical expression of glucocorticoid and calcitonin receptors as a tool for selecting therapeutic approach in central giant cell granuloma of the jawbones. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(8):756-60.
146. Waldron CA. The central giant cell reparative granuloma of the jaws. The central giant cell reparative granuloma of the jaws, an analysis of 38 cases. *Am J Clin Pathol.* 1966;45:11.
147. Warnke P, Wiltfang J, Springer I, Acil Y, Bolte H, Kosmahl M, et al. Man as living bioreactor: fate of an exogenously prepared customized tissue-engineered mandible. *Biomaterials.* 2006;27(17):3163-7.
148. Whitaker SB, Bouquot JE. Estrogen and progesterone receptor status of central giant cell lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(6):641-4.
149. Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. a clinical, radiologic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(2):199-208.
150. White SC, Pharoah. *Oral Radiology Principles and interpretation.* Edition 7 . Elsevier Mosby, St. Louis. 2014.
151. Wu X, Bayle JH, Olson D, Levine AJ. The p53-mdm-2 autoregulatory feedback loop. *Genes Dev.* 1993;7(7a):1126-32.
152. Yamaguchi T. Giant cell reparative granuloma a comparative clinicopathologic study of lesions in gnathic and extragnathic sites. *Int J Surg Pathol.* 2001; 9(3):189-200.
153. Yüzbasıoğlu E, Alkan A, Özer M, Bayram M. Multidisciplinary approach for the rehabilitation of central giant cell granuloma: A clinical report. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(4):528-33.

154. Zhu QS, Qui JS. Cytogenetic analyses on giant cell tumor of bone. Chin J Pathol. 1994; 23(3):162-5.

Table des illustrations :

Figure 1: Protocole de sélection des articles p 56

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2021 – N°:

Titre de la thèse en français / **Thomas ROBERT.** - p. 90 : ill. 1 ; réf. 154.

Domaines : Pathologie générale ; Chirurgie buccale ; Prothèse implantaire

Mots clés RAMEAU : tumeur bénigne, réhabilitation implantaire, granulome central à cellules géantes

Mots clés FMeSH : granulome central à cellules géantes, implantologie

Résumé de la thèse en français

Le granulome central à cellules géantes est une tumeur bénigne, rare, qui touche quasi-exclusivement les maxillaires, avec un potentiel évolutif potentiellement destructeur, et est récidivante. Elle touche essentiellement les sujets jeunes mais peut se présenter à n'importe quel moment de la vie, et la question du recours à une réhabilitation implantaire (de la reconstruction osseuse à la pose de l'implant) se pose après le traitement et la guérison de cette lésion.

Après avoir fait le point sur les connaissances actuelles de la lésion, et sur ses possibilités de traitement, une revue systématique de la littérature a été réalisée afin de sélectionner les articles récents rapportant la réalisation d'une réhabilitation implantaire après le traitement de cette pathologie, dans le but d'évaluer la possibilité d'utilisation de cette technique, et les éventuels risques qui y sont associés.

JURY :

Président : **Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX**

Assesseurs : **Monsieur le Docteur François BOSCHIN**
Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Monsieur le Docteur Olivier LECLERCQ

Membre invité : **Monsieur le Professeur Serge ARMAND**